

IAP20 Rec'd PCT/PTO 23 DEC 2005

Die Erfindung betrifft Amid-substituierte 1,2,4-Triazin-5(2H)-one und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von chronisch inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises, und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. Dyslipidämien, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen.

Die Synthese von Amid-substituierten 1,2,4-Triazin-5(2H)-onen ist beschrieben in G. Hornyak, et al., *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 1969, 61(2), 181-196.

WO 03/41712 betrifft unter anderem Triazinone als Lp-PLA2 Inhibitoren zur Behandlung von Arteriosklerose.

Die entzündliche Komponente in der Pathophysiologie der Arteriosklerose ist heute allgemein anerkannt. Die entzündlichen Gefäßveränderungen entstehen durch die Reaktion von einwandernden Monozyten mit pathogenen Lipoproteinen in der Arterienwand. Besonders die Entstehung von Schaumzellen aus den eingewanderten Monozyten durch Aufnahme von oxidierten Lipiden nimmt eine zentrale Rolle hinsichtlich der Plaqueentwicklung und -stabilität ein. Um von Monozyten erkannt zu werden, müssen native Lipoproteine zu einer atherogenen Form modifiziert werden. Das Enzym 'Platelet-activating factor acetylhydrolase' (PAF-AH) ist daran massgeblich beteiligt, indem es aus oxidiertem LDL (low-density lipoprotein) die Entzündungsmediatoren Lysophosphatidylcholin sowie oxidierte Fettsäuren bildet.

Plasma PAF-AH ist ein von Monozyten und Makrophagen sekretiertes, calcium-unabhängiges Mitglied der Phospholipase A2 Familie. Die Substrate der PAF-AH sind der platelet-activating factor (PAF) und oxidierte Phospholipide im oxidierten LDL (oxLDL). Durch Abspaltung eines Acyl-Restes in sn-2 Position entstehen oxidierte Fettsäuren und Lysophosphatidylcholin (LysoPC). Der proinflammatorische Mediator LysoPC ist für die Akkumulation von Cholesterolestern beladenen Monozyten (Schaumzellen) in den Arterien verantwortlich (Quinn, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988, 85, 2805-2809). Dies führt zur Ausbildung der sogenannten 'fatty streaks', welcher die erste sichtbare arteriosklerotische Gefäßveränderung darstellt. Ein Inhibitor der PAF-AH würde die Bildung dieser Makrophagen-angereicherten Läsionen stoppen und wäre damit nützlich für die Behandlung der Arteriosklerose.

Der gesteigerte LysoPC Gehalt von oxLDL scheint auch für die endotheliale Dysfunktion verantwortlich zu sein, die man bei Patienten mit Arteriosklerose beobachtet. PAF-AH Inhibitoren eignen sich deshalb auch zur Behandlung dieses Phänomens. Weiterhin wäre ihr Einsatz sinnvoll,

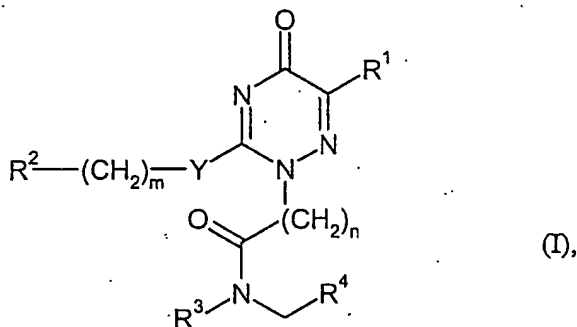
bei allen Erkrankungen, denen eine endotheliale Dysfunktion zugrunde liegt, wie z.B. Diabetes, Bluthochdruck und Angina pectoris.

Außerdem könnten PAF-AH Inhibitoren bei jeder Krankheit, die aktivierte Monozyten, Makrophagen oder Lymphozyten aufweist ihre Anwendung finden, da alle diese Zellen das Enzym  
5 exprimieren.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Inhibitoren der PAF-AH zur Behandlung von chronisch-inflammatorischen Erkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen  
10 Amid-substituierten 1,2,4-Triazin-5(2H)-one Inhibitoren der PAF-AH sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

Y für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

15 m für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

n für eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Phenyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkyl-aminocarbonyl,  
20

R<sup>2</sup> für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Aryl, Aryloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonylamino,

$R^3$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxyalkylamino, Alkylthio, Heterocyclyl, Heteroaryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonylamino,

worin Heterocyclyl und Heteroaryl wiederum substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Hydroxy-carbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonylamino,

oder

$R^3$  für ein 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 2 Stickstoffatomen steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus, gegebenenfalls mit Hydroxy, Amino oder Alkoxy substituiertem Alkyl,

$R^4$  für Aryl oder Heteroaryl steht,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino,

worin Alkyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylsulfonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Halogen,

und

worin Aryl und Heteroaryl wiederum substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonyl-amino,

worin Alkyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylsulfonyl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Halogen,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate bzw. Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft daher die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressig-

säure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und *N*-Methylpiperidin.

10 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Die freie Base der Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen kann zum Beispiel durch Zusatz  
15 einer wässrigen Base, beispielsweise verdünnte Natronlauge, und anschließende Extraktion mit einem Lösungsmittel nach dem Fachmann bekannten Methoden erhalten werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Alkylsulfonyl, Alkoxy-  
20 carbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminosulfonyl und  
Alkylsulfonylamino stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *tert*.-Butyl, *n*-Pentyl und *n*-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *tert*.-  
25 Butoxy, *n*-Pentoxy und *n*-Hexoxy.

Alkylthio steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylthio, Ethylthio, *n*-Propylthio, Isopropylthio, *tert*.-Butylthio, *n*-Pentylthio und *n*-Hexylthio.

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander  
gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, *n*-  
30 Propylamino, Isopropylamino, *tert*.-Butylamino, *n*-Pentylamino, *n*-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-

propylamino, *N*-tert.-Butyl-*N*-methyldamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methyldamino.

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

- 5 Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, *n*-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, *n*-Pentylsulfonyl und *n*-Hexylsulfonyl.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, *n*-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl, *n*-Pentoxy-carbonyl und *n*-Hexoxy-carbonyl.

- 10 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, *n*-Pentylaminocarbonyl, *n*-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methyldaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methyldaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino-carbonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methyldamino-carbonyl.

- 20 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, *n*-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, tert.-Butylcarbonyl, *n*-Pentylcarbonyl und *n*-Hexylcarbonyl.

- 25 Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, *n*-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butylcarbonylamino, *n*-Pentylcarbonylamino und *n*-Hexylcarbonylamino.

- 30 Alkylaminosulfonyl steht für einen Alkylaminosulfonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, *n*-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, tert.-Butylaminosulfonyl, *n*-Pentylaminosulfonyl, *n*-Hexylamino-

sulfonyl, *N,N*-Dimethylaminosulfonyl, *N,N*-Diethylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminosulfonyl, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminosulfonyl, *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylaminosulfonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylaminosulfonyl.

- 5  $C_1$ - $C_3$ -Alkylaminosulfonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminosulfonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminosulfonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylsulfonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonylamino, Ethylsulfonylamino, *n*-Propylsulfonylamino, Isopropylsulfonylamino, tert.-Butylsulfonylamino, *n*-Pentylsulfonylamino und *n*-Hexylsulfonylamino.

- 10 Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl sind genannt Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

- 15 Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14, bevorzugt 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Aryl sind genannt Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Aryloxy steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14, bevorzugt 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist, beispielhaft und vorzugsweise für Aryloxy sind genannt Phenoxy, Naphthyloxy und Phenanthrenyloxy.

- 20 Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl.

- 25 Heterocyclyl steht für einen mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 4 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, wobei ein Stickstoffatom auch ein N-Oxid bilden kann. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der  
30 Reihe O, N und S, beispielhaft und vorzugsweise für Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrroliny, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Pyranly, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl,

Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Ein Symbol \* an einer Bindung bedeutet die Verknüpfungsstelle im Molekül.

- 5 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welcher

- 10 Y für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,  
m für eine Zahl 1 oder 2 steht,  
n für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,  
R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,  
wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unab-  
15 hängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Phenyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,  
R<sup>2</sup> für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,  
wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten  
20 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Aryl, Aryloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonylamino,  
R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,  
25 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino und Hydroxyalkylamino,  
oder



- $R^3$  für ein 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 2 Stickstoffatomen steht,  
wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus, gegebenenfalls mit Hydroxy, Amino oder Alkoxy substituiertem Alkyl,
- 5  $R^4$  für Aryl oder Heteroaryl steht,  
wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino,
- 10 worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Halogen,  
und  
worin Aryl und Heteroaryl wiederum substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy,  
15 Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonyl-amino,  
worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Halogen,  
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.  
Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher
- 20 Y für ein Schwefelatom steht,  
m für die Zahl 1 steht,  
n für die Zahl 1 steht,  
 $R^1$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,  
wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten  
25 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Cyano, Oxo, Phenyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

$R^2$  für Pyridyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Benzimidazolyl oder Benzoxazolyl steht,

wobei Pyridyl, Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Oxadiazolyl, Benzimidazolyl und Benzoxazolyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und Methyl,

$R^3$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Amino und  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino,

10 oder

$R^3$  für Piperidinyll oder Pyrrolidinyll steht,

wobei Piperidinyll und Pyrrolidinyll substituiert sein können mit einem Substituenten  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,

$R^4$  für Phenyl steht,

15 wobei Phenyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy und Phenyl,

worin Phenyl wiederum substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,

20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher

$Y$  für ein Schwefelatom steht,

$m$  für die Zahl 1 steht,

25  $n$  für die Zahl 1 steht,

$R^1$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Cyano, Oxo, Phenyl und Alkoxycarbonyl,

R<sup>2</sup> für Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Thiazolyl steht,

5 wobei Pyridyl, Thienyl, Furyl und Thiazolyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und Methyl,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

10 wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Amino und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylamino,

oder

R<sup>3</sup> für Piperidinyll oder Pyrrolidinyll steht,

wobei Piperidinyll und Pyrrolidinyll substituiert sein können mit einem Substituenten C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

15 R<sup>4</sup> für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy und Phenyl,

20 worin Phenyl wiederum substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher

Y für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

25 n für eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

5 wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Aryl, Aryloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonylamino,

10 R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxyalkylamino, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonyl-

15 amino,

R<sup>4</sup> für Aryl oder Heteroaryl steht,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyl-

20

amino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino,

worin Aryl und Heteroaryl wiederum substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino,

25

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

30 Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welcher

Y für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für eine Zahl 1 oder 2 steht,

n für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,

5 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Oxo, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

10 wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Aryl, Aryloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonylamino,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

15 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino und Hydroxyalkylamino,

R<sup>4</sup> für Aryl oder Heteroaryl steht,

20 wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino,

25 worin Aryl und Heteroaryl wiederum substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkylcarbonylamino,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher

Y für ein Schwefelatom steht,

m für die Zahl 1 steht,

n für die Zahl 1 steht,

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Cyclohexyl steht,

5 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Oxo und Alkoxy-carbonyl,

R<sup>2</sup> für Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Benzoxazolyl steht,

10 wobei Pyridyl, Thienyl, Furyl und Benzoxazolyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl und Trifluormethoxy,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Diethylaminoethyl steht,

R<sup>4</sup> für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit einem Phenyl,

15 worin Phenyl wiederum substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

20 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher Y für ein Schwefelatom steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher m für die Zahl 1 steht.

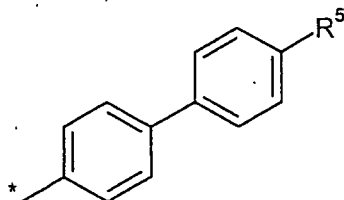
Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher n für die Zahl 1 steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> für Ethyl, Ethoxy-carbonylethyl, 3-Oxobut-1-yl, Trifluormethyl oder Cyclohexyl steht.

25 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>2</sup> für Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Benzoxazolyl steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^3$  für Wasserstoff oder Diethylaminoethyl steht.

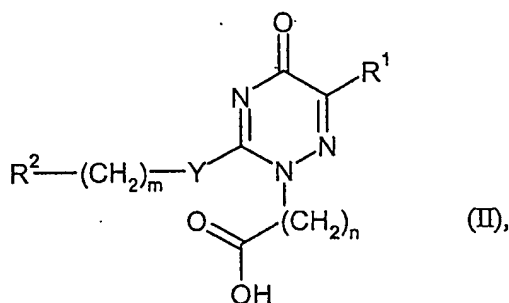
Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^4$  für einen Substituenten der Formel



5

steht, wobei  $R^5$  für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy steht.

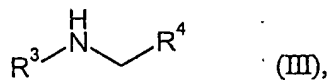
Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



10 in welcher

$Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

15  $R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxo-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen. Vorzugsweise wird die Kondensation mit HOBt und EDC durchgeführt.

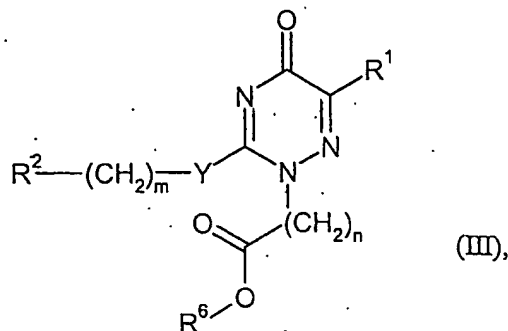
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin. Vorzugsweise wird die Kondensation mit Diisopropylethylamin durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan oder Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel





in welcher

Y, m, n, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, und

R<sup>6</sup> für Alkyl, bevorzugt Methyl, Ethyl oder tert.-Butyl, steht, ...

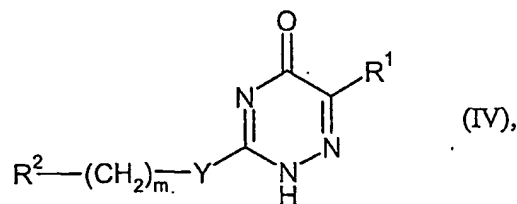
- 5 mit Basen (Methyl, Ethyl) oder mit Säuren (tert.-Butyl) umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

- Im Falle der Umsetzung mit Basen eignen sich als Basen beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt ist Natriumhydroxid. Lösungsmittel sind beispielsweise Halogen-
- 10 kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Di-
- 15 methylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische von Lösungsmitteln, als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran und/oder Methanol oder Dioxan.

- Im Falle der Umsetzung mit Säuren eignen sich als Säuren beispielsweise Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure. Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlor-
- methan oder Trichlormethan, oder Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder
- 20 andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Chlorwasserstoff in Dioxan oder Trifluoressigsäure in Dichlormethan.

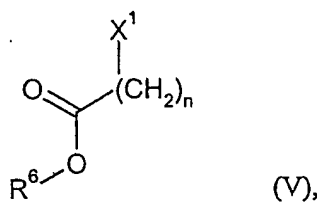
Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

Y, m, R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



5

in welcher

n und R⁶ die oben angegebene Bedeutung haben, und

X¹ für Halogen, bevorzugt Iod oder Brom, steht,

umgesetzt werden.

- 10 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder

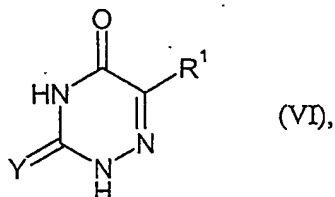
- 15 Acetonitril, bevorzugt ist Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin,

- 20 bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

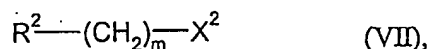


5

in welcher

Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



10 in welcher

m und R² die oben angegebene Bedeutung haben, und

X² für Halogen, bevorzugt Iod oder Brom, steht,

umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel, in Gegenwart einer Base,  
15 bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, oder Wasser oder Gemische der Lösungsmittel mit Wasser, bevorzugt ist Wasser.

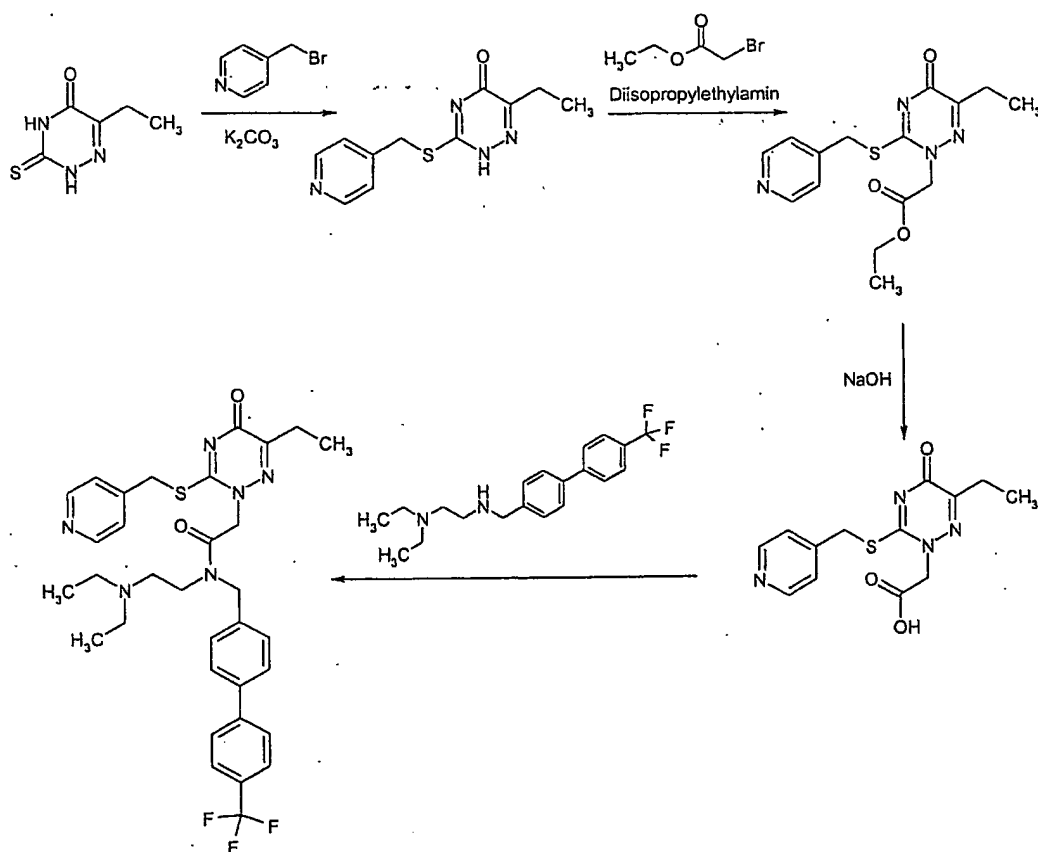
20 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

Von den Verbindungen der Formel (VII) wird ein Äquivalent eingesetzt, bezogen auf die Verbindungen der Formel (VI).

Die Verbindungen der Formeln (VI) und (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheschema verdeutlicht werden.

**Schema 1:**



- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich durch ihre

- 15 Wirkung als PAF-AH Inhibitoren erklären.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von Herz-Kreislauf Erkrankungen, insbesondere von Arteriosklerose.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können eingesetzt werden bei der Vorbeugung und Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. Arteriosklerose, Reperfusionsgewebeschäden nach Schlaganfall, Herzinfarkt oder peripheren arteriellen und venösen Gefäßerkrankungen und essentiellem oder schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei jeder Art von Erkrankungen, welche Lipidoxidation, Entzündung und eine gesteigerte Enzymaktivität beinhaltet, eingesetzt werden, wie z.B. Arthritis, rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Nierenentzündung, Osteoporose, Crohns Krankheit, chronisch-entzündliche Lungenkrankheiten wie Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), entzündliche Erkrankungen des Gehirns wie die Alzheimer Erkrankung, Sepsis und akute sowie chronische Entzündungen, Restenose nach PTCA, Transplantat-Abstoßungen, chronisch-entzündliche fibrotische Organveränderungen wie Leberfibrose, oder die generalisierte Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematodes oder andere Formen des Lupus erythematodes oder dermale Entzündungskrankheiten wie Psoriasis.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere mit antihyperlipidämischen, anti-arteriosklerotischen, anti-diabetischen, anti-entzündlichen oder antihypertensiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Beispiele dafür sind Cholesterol-Synthese-Inhibitoren wie z.B. Statine, Antioxidantien wie z.B. Probucol, PPAR Aktivatoren, Insulin-Sensitizer, Calcium-Kanal-Antagonisten, und Nicht-steroidale Antirheumatika.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

- 5 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster  
10 Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole  
15 oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszu-  
20 bereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Bevorzugt ist die orale Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen,  
25 Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt  
30 werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Poly-

ethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und  
15 zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren  
20 Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise  
25 "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) BeispieleAbkürzungen:

Abs.	absolut
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
DC	Dünnschichtchromatographie
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N</i> '-(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Ges.	gesättigt
h	Stunde
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Min.	Minuten
MS	Massenspektroskopie
MW	Molekulargewicht [g/mol]
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

HPLC und LC-MS Methoden:

- 5 Methode 1 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A



→ 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5  $\mu$ m; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 5 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

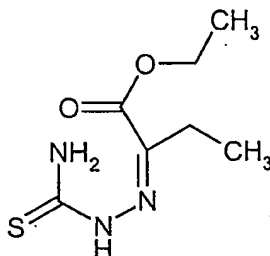
Methode 6 (HPLC): Instrument: Hewlett Packard Series 1050; Säule: Symmetry TM C18 3.9 mm x 150 mm; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 10%B → 0.6 min 10%B → 3.8 min 100%B → 5.0 min 100%B → 5.5 min 10%B; Laufzeit: 6.0 min; Fluss: 1.5 ml/min; Injektionsvolumen: 10  $\mu$ l; UV-Detektion: 214 nm und 254 nm.

Methode 7 (GC-MS): Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250  $\mu$ m x 0.25  $\mu$ m; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

Methode 8 (Präparative HPLC): Säule: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; Fluß: 40 ml/min; Laufzeit: 40 min; Detektion: 210 nm; Eluent A: Wasser mit 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 5 min 10%B → 35 min 95%B → 37 min 95%B → 40.01 min 10%B.

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

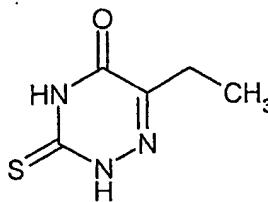
(2Z)-2-[(Aminocarbonothioyl)hydrazono]butansäureethylester



- 5- 5.92 g (45.45 mmol) 2-Oxobutansäureethylester werden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 4.14 g (45.45 mmol) Thiosemicarbazid versetzt. Nach Zugabe von 0.23 ml konzentrierter Salzsäure lässt man die Reaktionsmischung bei RT über Nacht rühren. Der dabei erhaltene Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert. So werden insgesamt 9.71 g (quant) Rohprodukt, welches nicht weiter aufgereinigt wird, erhalten.

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.08$  min und 2.56 min (isomere Produkte)MS ( $ES^+$ ):  $m/z = 203$  ( $M$ )<sup>+</sup>Beispiel 2A

6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on



15

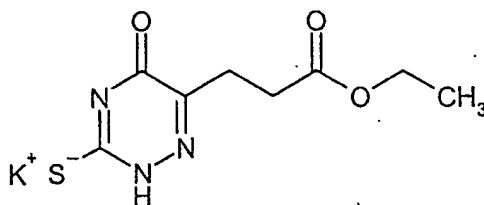
- 2.05 g (10.1 mmol) 2-[2-(Aminocarbonothioyl)hydrazino]butansäureethylester werden in 11 ml Ethanol suspendiert. Dazu werden 1.13 g (20.2 mmol) Kaliumhydroxid, gelöst in 11 ml Wasser, gegeben. Es wird 2 Stunden unter Rückfluss gerührt, dann wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure angesäuert. Man kühlt dann im Eisbad und
- 20 filtrierte den erhaltenen Feststoff ab. Es werden 1.75 g (quant) Rohprodukt, welches nicht weiter aufgereinigt wird, erhalten.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 2.04$  min

MS (EI):  $m/z = 157$  ( $M$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 3A

Kalium-6-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-thiolat

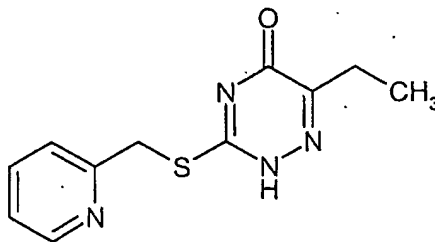


5

5 g (24.7 mmol) 2-Oxoglutarsäurediethylester werden in 13 ml Ethanol gelöst, mit 2.25 g (24.7 mmol) Thiosemicarbazid und 0.12 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff wird in 25 ml Ethanol suspendiert, mit 1.03 g  
10 Kaliumhydroxid, gelöst in 25 ml Ethanol, versetzt und unter Rühren 2 Stunden lang zum Rückfluss erhitzt. Danach wird ein Teil des Lösungsmittels verdampft. Beim Kühlen im Eisbad fällt ein Feststoff aus, der abfiltriert und nach Waschen mit Diethylether im Vakuum getrocknet wird. Es werden 5.55 g (79% d. Th.) Rohprodukt, welches nicht weiter aufgereinigt wird erhalten.

### Beispiel 4A

15 6-Ethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-5(2H)-on



Zu einer Lösung aus 100 mg (0.64 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 175.8 mg (1.27 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser werden 162.5 mg (0.64 mmol) 2-(Bromomethyl)pyridin Hydrobromid hinzugefügt. Nach 14 h bei Raumtemperatur wird mit 1 N  
20 Salzsäure auf pH 1 eingestellt und die Reaktionslösung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet.

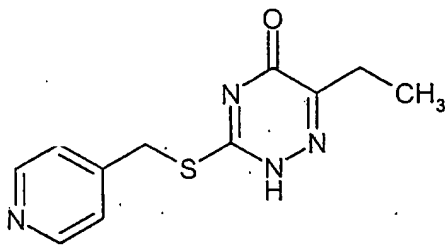
Man erhält 99 mg (44% d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne zusätzliche Aufreinigung weiter umgesetzt wird.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 2.83$  min.

MS (EI):  $m/z = 249$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### 5 Beispiel 5A

6-Ethyl-3-[(pyridin-4-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-5(2H)-on



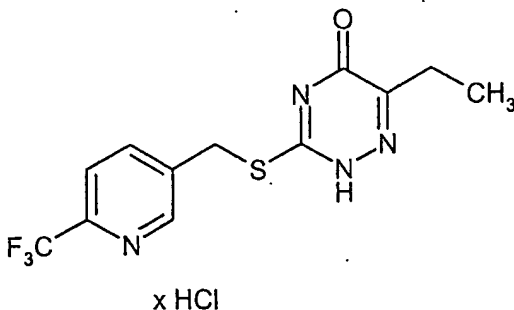
- Zu einer Lösung aus 100 mg (0.64 mmol) 6-Ethyl-3-thio-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 175.8 mg (1.27 mmol) Kaliumcarbonat in 10 ml Wasser werden 162.5 mg (0.64 mmol)
- 10 4-(Brommethyl)pyridin Hydrobromid hinzugefügt. Nach 14 h bei Raumtemperatur wird mit 1 N Salzsäure auf pH 1 eingestellt und die Reaktionslösung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 73 mg (44% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 2.67$  min.

- 15 MS (EI):  $m/z = 249$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 6A

6-Ethyl-3-([6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]methylthio)-1,2,4-triazin-5(2H)-on



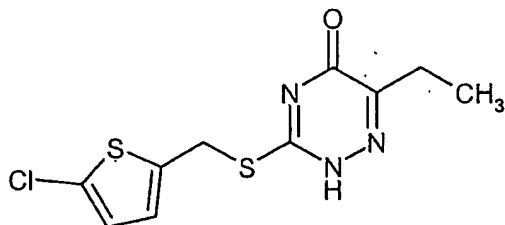
Zu einer Lösung aus 160 mg (1.02 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 140.7 mg (1.02 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Wasser werden 246.8 mg (1.03 mmol) 5-(Brommethyl)-2-(trifluormethyl)pyridin hinzugefügt. Nach 14 h bei Raumtemperatur wird mit 1 ml 1 N Salzsäure auf pH 1 eingestellt, der entstehende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 213 mg (66% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 3.75$  min.

MS (EI):  $m/z = 317$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 7A

3-{[(5-Chlor-2-thienyl)methyl]thio}-6-ethyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on



10

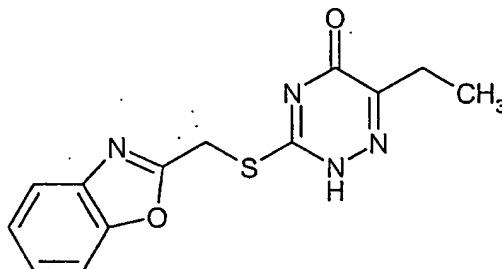
Zu einer Lösung aus 160 mg (1.02 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 140.7 mg (1.02 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Wasser werden 171.7 mg (1.03 mmol) 2-Chlor-5-(chlormethyl)thiophen hinzugefügt. Nach 14 h bei Raumtemperatur wird der entstandene Niederschlag isoliert, und die Mutterlauge wird mit 1 N Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Durch Kombination der Feststoffe erhält man 69.1 mg (21% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.05$  min.

MS (EI):  $m/z = 288$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 8A**

3-[(1,3-Benzoxazol-2-ylmethyl)thio]-6-ethyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on



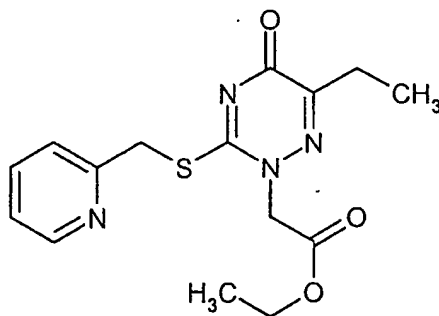
Zu einer Lösung aus 200 mg (1.27 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on und  
 5 175.8 mg (1.27 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Wasser werden 215.4 mg (1.29 mmol)  
 2-(Chlormethyl)-1,3-benzoxazol hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktions-  
 gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2 N Salzsäure auf pH 1 ein-  
 gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden  
 über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält  
 10 187 mg (46% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 3.61$  min.

MS (EI):  $m/z = 289$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 9A**

[6-Ethyl-5-oxo-3-[(pyridin-2-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäureethylester



15

Eine Lösung aus 79 mg (0.32 mmol) 6-Ethyl-3-[(pyridin-2-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-5(2H)-on  
 und 66.5  $\mu$ l (0.38 mmol) *N,N*-Diisopropylamin in 1.0 ml Dichlormethan wird bei 0°C mit 39.5  $\mu$ l  
 (0.33 mmol) Iodessigsäureethylester versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur werden 3 ml Wasser  
 zum Reaktionsgemisch hinzugefügt. Nach dem Verdampfen des Dichlormethans am Rotations-

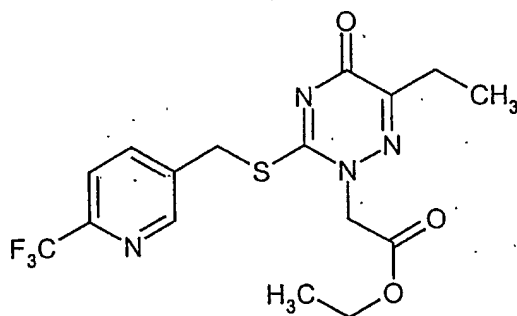
verdampfer wird das Restvolumen mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 53 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.70$  min,

5 MS (ESI):  $m/z = 335$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel 10A

[6-Ethyl-5-oxo-3-({[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]methyl}thio)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäureethylester



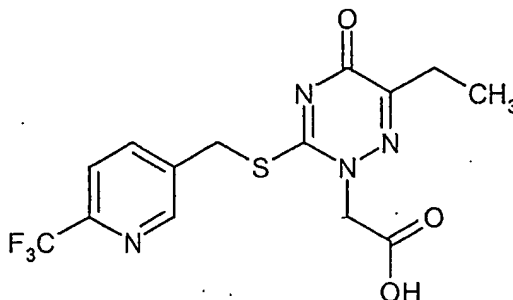
- 10 Eine Lösung aus 104 mg (0.29 mmol) 6-Ethyl-3-({[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]methyl}thio)-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 128.4  $\mu$ l (0.74 mmol) *N,N*-Diisopropylamin in 1.0 ml Dichlormethan wird bei 0°C mit 36.6  $\mu$ l (0.31 mmol) Iodessigsäureethylester versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur werden weitere 36.6  $\mu$ l (0.31 mmol) Iodessigsäureethylester hinzugefügt, und es wird für weitere 18 h nachgerührt. Nach dem Ansäuern mit 1 N Salzsäure wird das Reaktionsgemisch
- 15 mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 95 mg (77% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.35$  min.

MS (EI):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Beispiel 11A**

[6-Ethyl-5-oxo-3-({[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]methyl}thio)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure



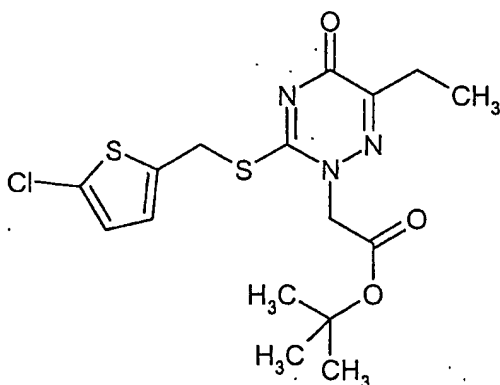
- 5 Eine Lösung aus 40 mg (0.10 mmol) [6-Ethyl-5-oxo-3-({[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]methyl}thio)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäureethylester in 1.5 ml Diöxon wird bei Raumtemperatur mit 298 µl (0.15 mmol) 1 N Natronlauge versetzt. Nach 35 min wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 19 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.46$  min,

- 10 MS (ESI):  $m/z = 375$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 12A**

[3-{{[5-Chlor-2-thienyl]methyl}thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester



- 15 Zu einer Lösung aus 50 mg (0.17 mmol) 3-{{[5-Chlor-2-thienyl]methyl}thio}-6-ethyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 36.3 µl (0.21 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 0.5 ml Dichlormethan werden bei 0°C 26.9 µl (0.18 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester hinzugefügt. Nach 18 h bei Raum-



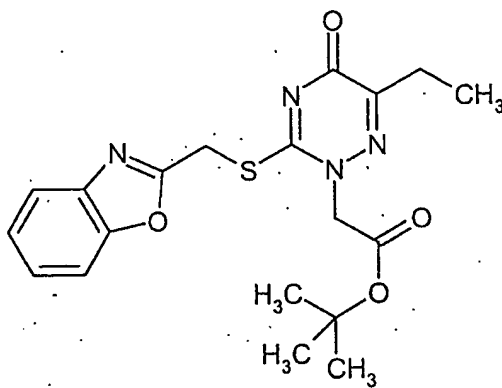
temperatur wird das Reaktionsgemisch mit 3 ml Wasser versetzt und im Vakuum auf ca. 3 ml eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 49 mg (50% d. Th.) der Titelverbindung, welche ohne zusätzliche Reinigung weiter verwendet wird.

5 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.79$  min,

MS (ESI):  $m/z = 402$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 13A

[3-[(1,3-Benzoxazol-2-ylmethyl)thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester



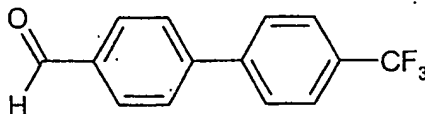
10.

Zu einer Lösung aus 100 mg (0.35 mmol) 3-[(1,3-Benzoxazol-2-ylmethyl)thio]-6-ethyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 72.5  $\mu$ l (0.42 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 1.0 ml Dichlormethan werden bei 0°C 53.8  $\mu$ l (0.18 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester hinzugefügt. Nach 18 h bei

15 Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 3 ml Wasser versetzt und im Vakuum auf ca. 3 ml eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 104 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.57$  min.

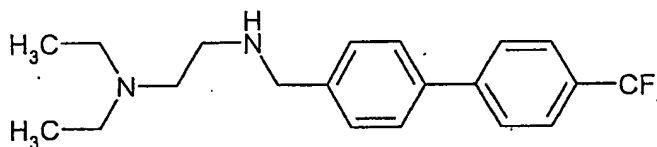
MS (EI):  $m/z = 403$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 14A****4'-(Trifluormethyl)biphenyl-4-carbaldehyd**

- 1.0 g (4.44 mmol) 1-Brom-4-(trifluormethyl)benzol, 1.13 g (7.56 mmol) 4-Formylphenyl-  
5 boronsäure und 0.94 g (8.89 mmol) Natriumcarbonat werden in 7.5 ml Wasser und 20.0 ml  
Dimethoxyethan vorgelegt. Es wird 1 h Argon durch die Mischung geleitet. Dann werden 0.26 g  
(0.22 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) zugesetzt, und es wird für 18 h  
am Rückfluss nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 25 ml Essigsäureethylester aufge-  
nommen, über Kieselgur filtriert, je einmal mit 20 ml 1 N Salzsäure und ges. Natriumchlorid-  
10 Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Chromato-  
graphie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester: 10/1  $\rightarrow$  3/1) werden die Produktfraktionen  
eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.01 g (91% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.99$  min.

MS (EI):  $m/z = 285$  ( $\text{M} + \text{N}_2\text{H}_7$ ) $^+$ .

**15 Beispiel 15A*****N,N*-Diethyl-*N'*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}ethan-1,2-diamin**

- Zu einer Lösung aus 500 mg (2.00 mmol) 4'-(Trifluormethyl)biphenyl-4-carbaldehyd und 280.8  $\mu\text{l}$   
(2.00 mmol) 1-Amino-2-diethylaminoethan werden 500 mg Molsieb 4 Å (Pulver, < 5 micron)  
20 hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert, mit Dichlor-  
methan gewaschen und im Vakuum eingengt. Das Rohmaterial wird in 5 ml abs. Ethanol gelöst  
und bei 0°C mit 90.7 mg (2.40 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur  
wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten  
organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach  
25 Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester: 3/1) werden die Produktfrak-

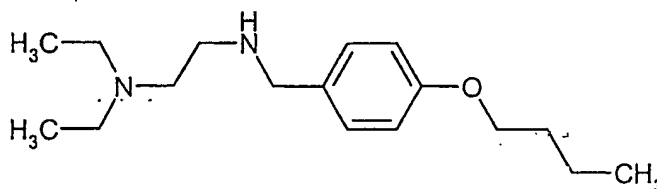
tionen vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 585 mg (75% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.10$  min.

MS (EI):  $m/z = 351$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 5 Beispiel 16A

*N'*-(4-Butoxybenzyl)-*N,N*-diethylethan-1,2-diamin



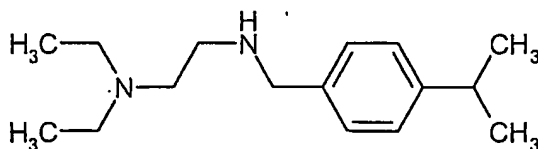
- Zu einer Lösung aus 2 g (11.2 mmol) 4-Butoxybenzaldehyd in 70 ml Dichlormethan werden 1.58 ml (11.2 mmol) 1-Amino-2-diethylaminoethan und 3.5 g Molsieb 4 Å (Pulver, < 5 micron) hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum eingengt. Das Rohmaterial wird in 40 ml abs. Ethanol gelöst und bei 0°C mit 509 mg (13.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester: 1/1 -> 3/1 -> Toluol/Ethanol/Triethylamin 95/4/1) werden die Produktfraktionen vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.64 g (51% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 3.82$  min.

MS (EI):  $m/z = 279$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

## 20 Beispiel 17A

*N,N*-Diethyl-*N'*-(4-isopropylbenzyl)ethan-1,2-diamin



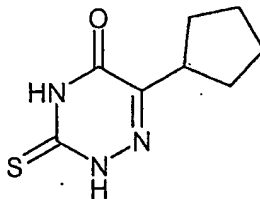
Zu einer Lösung aus 2 g (13.5 mmol) 4-Isopropylbenzaldehyd in 70 ml Dichlormethan werden 1.9 ml (13.5 mmol) 1-Amino-2-diethylaminoethan und 3.5 g Molsieb 4 Å (Pulver, < 5 micrón) hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum eingengt. Das Rohmaterial wird in 40 ml abs. Ethanol gelöst und bei 5 0°C mit 613 mg (16.2 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester: 1/1 -> 3/1 -> Toluol/Ethanol/Triethylamin 95/4/1) werden die Produktfraktionen vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 2.07 g (60% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 3.65$  min.

MS (EI):  $m/z = 249$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 18A

6-Cyclopentyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on



15

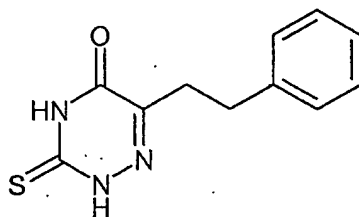
Zu 3.00 g (17.6 mmol) 2-Cyclopentyl-2-oxoessigsäureethylester (darstellbar z.B. nach Y. Akiyama et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1984, 32 (5), 1800-1807) in 20 ml Ethanol werden 1.61 g (17.6 mmol) Thiosemicarbazid und 88 µl konzentrierte Salzsäure gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 50 ml Wasser wird die Reaktion beendet. Nach 20 dreimaliger Extraktion mit Essigsäureethylester (je 50 ml) werden die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 11 ml Ethanol und 11 ml Wasser aufgenommen und mit 1.15 g (20.6 mmol) Kaliumhydroxid versetzt. Nach 2 h Erhitzen unter Rückfluss wird der Ansatz mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Die Mischung wird abgekühlt, und der ausgefallene Feststoff wird 25 abgesaugt. Man erhält 2.01 g Produkt (99% d. Th.).

MS (ESI):  $m/z = 198$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 1.52-1.74 (m, 6H), 1.75-1.96 (m, 2H), 3.04-3.23 (m, 1H), 12.96-13.27 (br. s, 2H).

#### Beispiel 19A

6-(2-Phenylethyl)-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on



5

Zu 1.00 g (4.85 mmol) Benzylbrenztraubensäureethylester in 6 ml Ethanol werden 0.44 g (4.9 mmol) Thiosemicarbazid und 24  $\mu\text{l}$  konzentrierte Salzsäure gegeben. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Die Mutterlauge wird bei vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand und der abgesaugte Feststoff werden in 4 ml Wasser und 4 ml Ethanol aufgenommen. Es werden 402 mg (7.16 mmol) Kaliumhydroxid dazugegeben, und die Mischung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Mit konzentrierter Salzsäure wird pH 1 eingestellt. Die Mischung wird abgekühlt, und der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt. Man erhält 678 mg Produkt (81% d. Th.).

10

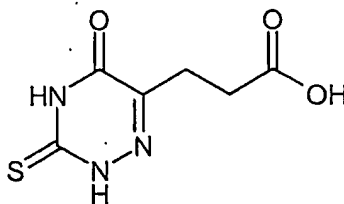
MS (ESI):  $m/z$  = 234 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.72-2.94 (m, 4H), 7.14-7.34 (m, 5H), 13.10 (s, 1H), 13.34 (s, 1H).

15

#### Beispiel 20A

3-(5-Oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)propionsäure



Zu einer Lösung aus 2.25 g (24.69 mmol) Thiosemicarbazid und 4.99 g (24.69 mmol) 2-Oxoglutarsäurediethylester in 13 ml Ethanol werden 123  $\mu\text{l}$  Salzsäure hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und

20

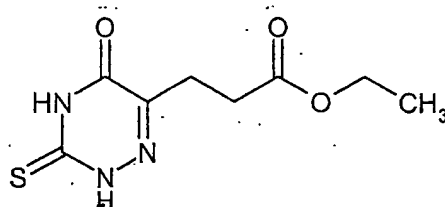
getrocknet. Das Intermediat wird in 40 ml Ethanol/Wasser 1/1 aufgenommen, mit 2.77 g (49.38 mmol) Kaliumhydroxid versetzt und 2 h am Rückfluss nachgerührt. Mittels Salzsäure wird der pH-Wert auf pH 1 eingestellt. Der entstehende Feststoff wird abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 2.4 g (48% d. Th.) der Titelverbindung.

5 HPLC (Methode 4):  $R_t = 1.29$  min.

MS (EI):  $m/z = 202$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 21A

3-(5-Oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)propionsäureethylester



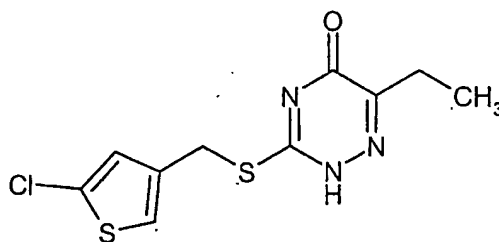
10 1.70 g (8.45 mmol) 3-(5-Oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)propionsäure werden in 17 ml Ethanol gelöst, mit 740  $\mu$ l (10.14 mmol) Thionylchlorid versetzt und über Nacht am Rückfluss verrührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 1.8 g (93% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.07$  min.

15 MS (ESIpos):  $m/z = 230$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 22A

3-[(5-Chlor-3-thienyl)methylthio]-6-ethyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on



Zu einer Lösung aus 200 mg (1.27 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on und  
20 175.8 mg (1.27 mmol) Kaliumcarbonat in 15 ml Wasser werden 214.7 mg (1.29 mmol) 2-Chlor-4-(chloromethyl)thiophen hinzugefügt. Nach 14 h bei Raumtemperatur wird nochmals 18 h auf 80°C

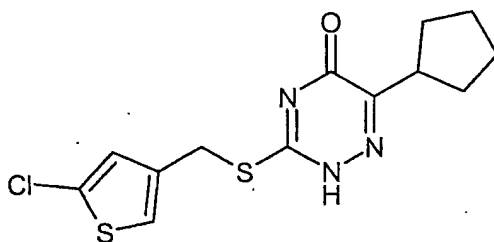
erhitzt. Es wird nach dem Abkühlen mit 2 N Salzsäure auf pH 1 eingestellt, im Vakuum auf ca. 5 ml eingengt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 155 mg (42% d. Th.) der Titelverbindung.

- 5 HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.02$  min.

MS (EI):  $m/z = 288$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 23A

3-{{{(5-Chlor-3-thienyl)methyl}thio}-6-cyclopentyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on



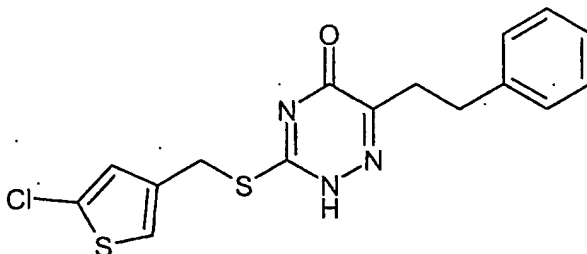
- 10 Zu einer Lösung von 300 mg (1.52 mmol) 6-Cyclopentyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on werden 254 mg (1.52 mmol) 2-Chlor-4-(chlormethyl)thiophen und 397  $\mu$ l (2.28 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugefügt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 202 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung.

- 15 LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.39$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 328$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 24A

3-{{{(5-Chlor-3-thienyl)methyl}thio}-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-5(2H)-on



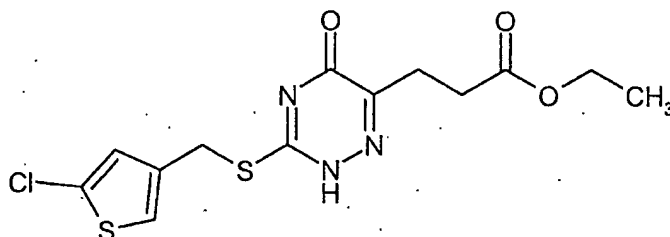
Zu einer Lösung von 300 mg (1.29 mmol) 6-(2-Phenylethyl)-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on werden 215 mg (1.29 mmol) 2-Chlor-4-(chlormethyl)thiophen und 340 µl (1.93 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugefügt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 174 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.29$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 364$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 25A

3-(3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propionsäureethylester.



10

Zu einer Lösung von 300 mg (1.31 mmol) 3-(5-Oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)propionsäureethylester werden 219 mg (1.31 mmol) 2-Chlor-4-(chlormethyl)thiophen und 570 µl (3.27 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugefügt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 185 mg (39% d. Th.) der Titelverbindung.

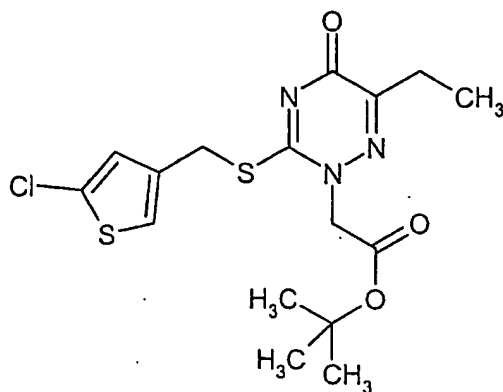
HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.22$  min.

MS (EI):  $m/z = 377$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 26A

20 [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester





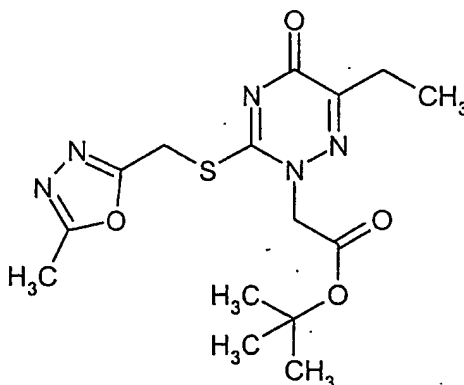
Zu einer Lösung von 500 mg (1.74 mmol) 3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on in 7.2 ml Dichlormethan werden 0.26 ml (1.74 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester und 0.45 ml (2.61 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 495 mg (71% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 5.08$  min.

MS (EI):  $m/z = 402$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### 10 Beispiel 27A

[6-Ethyl-3-[[[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester



Eine Lösung aus 150 mg (0.95 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on, 126.5 mg (0.95 mmol) 2-(Chlormethyl)-5-methyl-1,3,4-oxadiazol und 249.3  $\mu$ l (1.43 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 140  $\mu$ l (0.95 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und weitere 249.3  $\mu$ l (1.43 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzu-

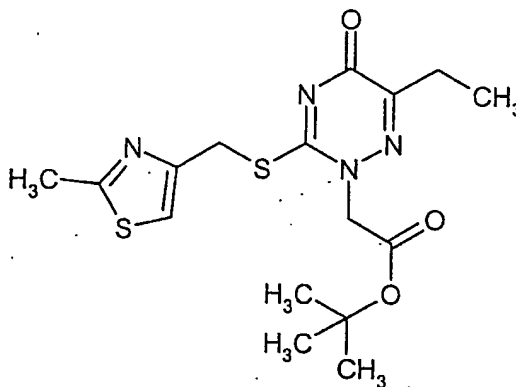
gefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird der Kolbeninhalt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 105 mg (30% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.10$  min.

5 MS (EI):  $m/z = 368$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 28A

[6-Ethyl-3-[[[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester



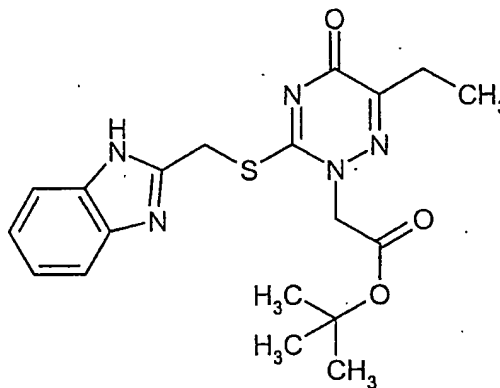
- 10 Eine Lösung aus 200 mg (1.27 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on, 234.2 mg (1.27 mmol) 4-(Chlormethyl)-2-methyl-1,3-thiazol und 1.33 ml (7.63 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 187  $\mu$ l (1.27 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird der Kolbeninhalt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingengt und am
- 15 Hochvakuum getrocknet. Man erhält 140 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.24$  min.

MS.(ESIpos):  $m/z = 383$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 29A

[3-[(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester



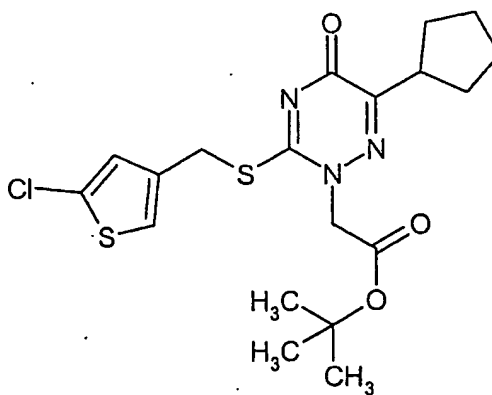
- 5 Eine Lösung aus 200 mg (1.27 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on, 212 mg (1.27 mmol) 2-(Chlormethyl)-1H-benzimidazol und 665  $\mu$ l (3.82 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 187  $\mu$ l (1.27 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird der Kolbeninhalt mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingengt und am
- 10 Hochvakuum getrocknet. Man erhält 210 mg (41% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 5);  $R_t$  = 1.83 min.

MS (ESIpos):  $m/z$  = 402 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 30A

- 3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-
- 15 butylester



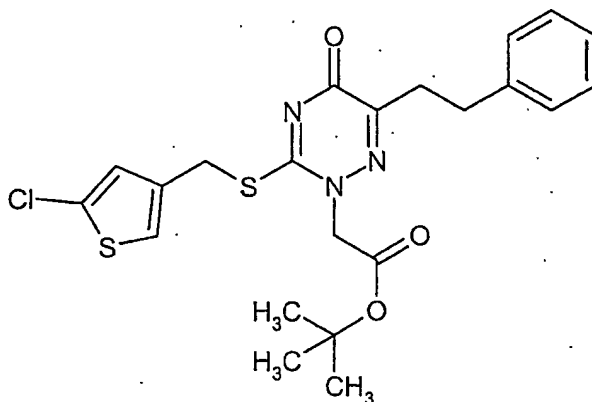
Zu einer Lösung von 190 mg (0.58 mmol) 3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-cyclopentyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on in 3 ml Dichlormethan werden 135.6 mg (0.70 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 151.4 µl (0.87 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 170 mg (66% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 3.07$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 442$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 31A

- 10 [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester



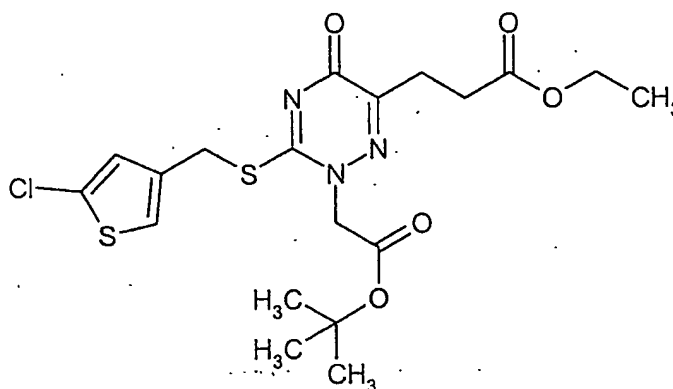
- 15 Zu einer Lösung von 174 mg (0.48 mmol) 3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-5(2H)-on in 3 ml Dichlormethan werden 74.1 µl (0.50 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 124.9 µl (0.72 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt, eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 94 mg (41% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 3.07$  min.

- 20 MS (ESIpos):  $m/z = 478$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 32A**

3-(2-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-3-{{[(5-chlor-3-thienyl)methyl]thio}-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propionsäureethylester



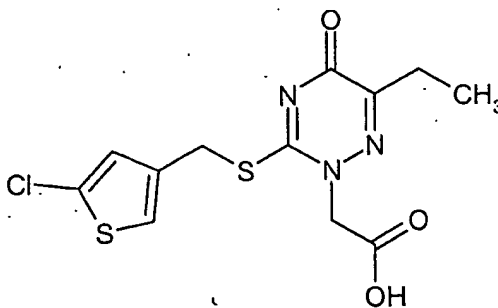
- 5 Zu einer Lösung von 90 mg (0.25 mmol) 3-(3-{{[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio}-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propionsäureethylester in 2 ml Dichlormethan werden 51.2 mg (0.26 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester und 70 µl (0.38 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt,  
10 eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 90 mg (76% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 5.04$  min.

MS (EI):  $m/z = 474$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 33A**

[3-{{[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure



15

360 mg (0.90 mmol) [3-{{[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-essigsäure-tert.-butylester werden in einem Gemisch aus 8 ml Dichlormethan/TFA (1/1) umgesetzt.

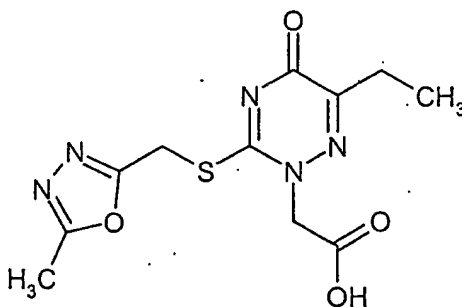
Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, in wenig DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 225 mg (73% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.10$  min.

5 MS (EI):  $m/z = 346$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 34A

[6-Ethyl-3-{{{(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl}thio}-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}essigsäure



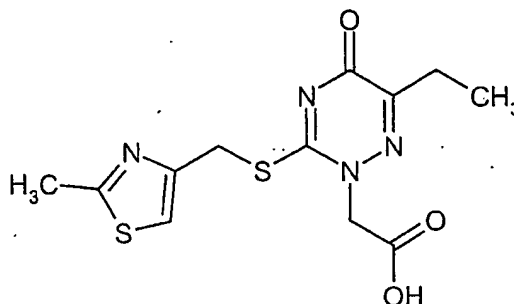
97 mg (0.26 mmol) 6-Ethyl-3-{{{(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl}thio}-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}essigsäure-tert.-butylester werden in einem Gemisch aus 1.2 ml Dichlormethan/TFA (5/1) umgesetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, in wenig DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 95 mg einer Rohsubstanz, welche nicht weiter aufgereinigt wird.

15 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 0.75$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 312$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 35A**

[6-Ethyl-3-[[[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure



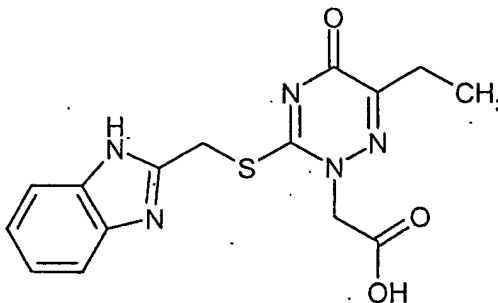
140 mg (0.37 mmol) [6-Ethyl-3-[[[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester werden in 2 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 282  $\mu$ l (3.66 mmol) TFA wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird in Acetonitril/Wasser aufgenommen, mit 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 4-5 eingestellt und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 236 mg einer Rohsubstanz, welche nicht weiter aufgereinigt wird.

10 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.09$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 327$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 36A**

[3-[(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure



15 210 mg (0.52 mmol) [3-[(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester werden in 2 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 403  $\mu$ l (5.23 mmol) TFA wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird in Acetonitril/Wasser aufgenommen, mit 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 4-5 eingestellt und mittels

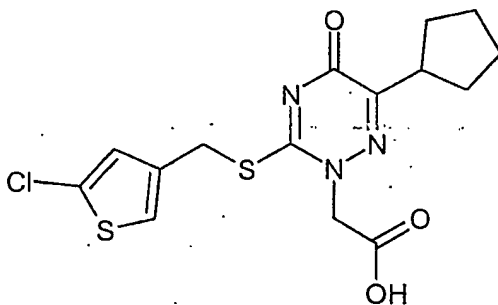
präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 250 mg einer Rohsubstanz, welche nicht weiter aufgereinigt wird.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.21$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 346$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

5 **Beispiel 37A**

[3-{{[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio}-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}essigsäure



140 mg (0.31 mmol) [3-{{[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio}-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}essigsäure-tert.-butylester werden in einem Gemisch aus 2 ml Dichlormethan/TFA (3/1) umgesetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, in wenig DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 125 mg der Titelverbindung, welche nicht weiter aufgereinigt wird.

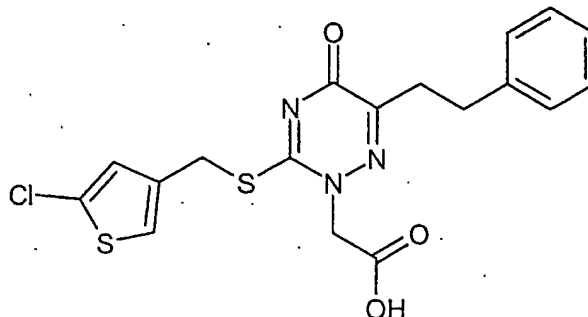
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.04$  min.

15 MS (ESIpos):  $m/z = 386$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>



**Beispiel 38A**

[3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure



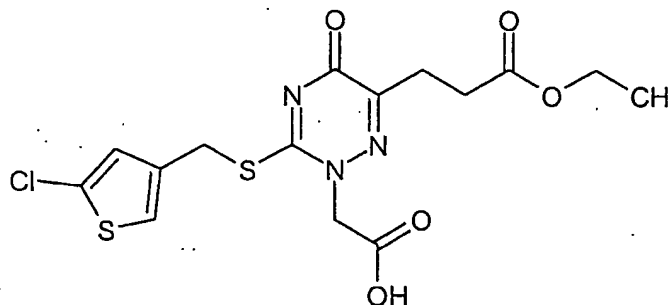
- 94 mg (0.20 mmol) [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure-tert.-butylester werden in einem Gemisch aus 4 ml Dichlormethan/TFA (1/1) umgesetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, in wenig DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 82 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.13$  min.

- 10 MS (ESIpos):  $m/z = 422$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 39A**

[3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure



- 15 90 mg (0.19 mmol) 3-(2-(2-tert.-Butoxy-2-oxoethyl)-3-[[[(5-chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl)propionsäureethylester werden in einem Gemisch aus 3 ml Dichlormethan und 0.146 ml TFA umgesetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, in wenig DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Die Pro-

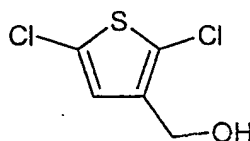
duktfraktionen werden eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 90 mg einer Rohsubstanz, welche nicht weiter aufgereinigt wird.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.16$  min.

MS (EI):  $m/z = 418$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### 5 Beispiel 40A

(2,5-Dichlor-3-thienyl)methanol



- Unter Argon werden 13.9 ml (13.9 mmol) einer 1M-Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF vorgelegt und bei Raumtemperatur 5.0 g (23.2 mmol) 2,5-Dichlorthiophen-3-carbonylchlorid in 10 50 ml THF gelöst zugetropft. Man rührt 30 min nach und tropft 1M Salzsäure zur Reaktionsmischung, bis sich der ausgefallene Feststoff wieder löst. Es wird mit Wasser und Essigsäureethylester verdünnt, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 3.58 g (84% d. Th.) Produkt.

DC:  $R_f$ -Wert: 0.29 (Dichlormethan)

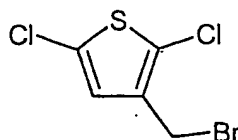
- 15 HPLC (Methode 6):  $R_t = 4.20$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 182, 184$  ( $M$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.88$  (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 1.60 (s, breit, OH).

#### Beispiel 41A

3-(Brommethyl)-2,5-dichlorthiophen



20

Eine Lösung von 500 mg (2.73 mmol) (2,5-Dichlor-3-thienyl)methanol in 10 ml Dichlormethan wird auf -5°C gekühlt und langsam werden 0.1 ml (1.09 mmol) Phosphortribromid zugetropft. Man lässt auf Raumtemperatur kommen, rührt 15 min und beendet die Reaktion durch Zugabe von

Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 570 mg (85% d. Th.) Produkt, welches ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Schritt umgesetzt wird.

DC:  $R_f$ -Wert: 0.86 (Dichlormethan)

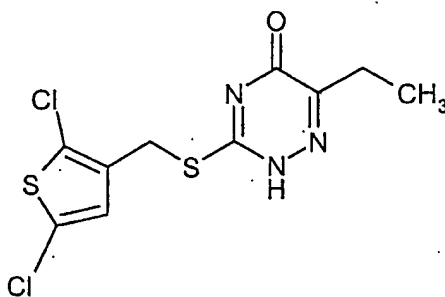
5 GC-MS (Methode 7):  $R_t$  = 6.52 min.

MS (CIpos):  $m/z$  = 246 ( $M$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.83 (s, 1H), 4.35 (s, 2H).

#### Beispiel 42A

3-[[[(2,5-Dichlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on



10

Zu einer Lösung von 354 mg (2.25 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 312 mg (2.25 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Wasser wird 560 mg (2.28 mmol) 3-(Brommethyl)-2,5-dichlorthiophen gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und mehrfach mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird zusammen mit den ausgefallenen Kristallen über Kieselgel gereinigt (Fließmittel: Cyclohexan/ Essigsäureethylester 3:1). Man erhält 270 mg (37% d. Th.) Produkt.

15

DC:  $R_f$ -Wert: 0.48 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

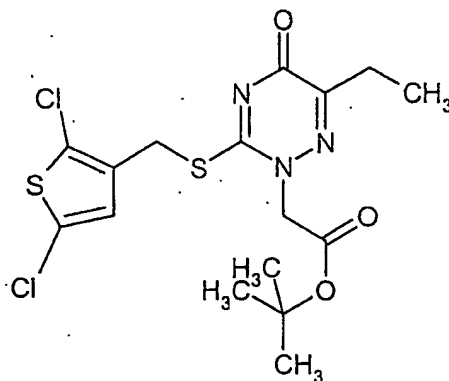
20 LC-MS (Methode 2):  $R_t$  = 2.25 min

MS (ESIpos):  $m/z$  = 322, 324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.72 (s, breit, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).

**Beispiel 43A**

[3-{{[(2,5-Dichlor-3-thienyl)methyl]thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}essigsäure-tert.-butylester



- 5 Unter Argon wird eine Lösung von 250 mg (0.78 mmol) 3-{{[(2,5-Dichlor-3-thienyl)methyl]thio}-6-ethyl-1,2,4-triazin-5(2H)-on in 10 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend werden 0.18 ml (1.0 mmol) Diisopropylethylamin und 0.14 ml (0.93 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben und über Nacht bei 40°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der
- 10 erhaltene Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Fließmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1). Man erhält 163 mg (48% d. Th.) Produkt.

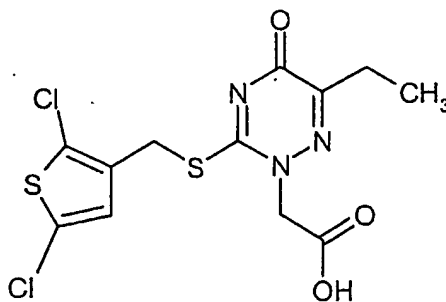
DC:  $R_f$ -Wert: 0.68 (Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:1)

MS (ESIpos):  $m/z = 436, 438 (M+H)^+$

- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.90$  (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.21 (t, 3H).
- 15

**Beispiel 44A**

[3-{{[(2,5-Dichlor-3-thienyl)methyl]thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}essigsäure



Eine Lösung von 140 mg (0.32 mmol) tert.-Butyl-[3-{{(2,5-dichlor-3-thienyl)methyl}thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetat in 2 ml Dichlormethan wird auf 0°C gekühlt und 1 ml (13 mmol) Trifluoressigsäure langsam zugetropft. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und beendet die Reaktion durch Zugabe von Wasser. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 116 mg (95% d. Th.) Produkt, das ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Schritt umgesetzt wird.

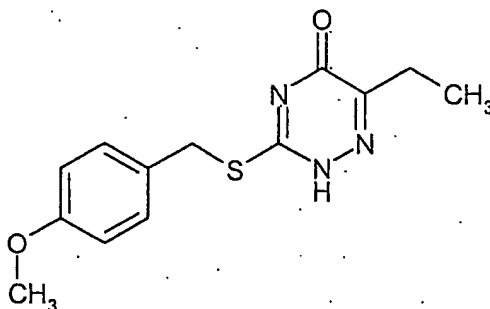
HPLC (Methode 6):  $R_t = 4.71$  min.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.19$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 380, 382$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 Beispiel 45A

6-Ethyl-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-1,2,4-triazin-5(2H)-on



Zu einer Lösung von 5.00 g (31.8 mmol) 6-Ethyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2H)-on und 4.39 g (31.8 mmol) Kaliumcarbonat in 250 ml Wasser werden 5.03 g (32.1 mmol) 4-Methoxybenzylchlorid gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und bei 40°C im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 5.56 g (63% d. Th.) Produkt. Aus der wässrigen Phase lassen sich nach Zugabe von 1N Salzsäure weitere 2.63 g (30% d. Th.) Produkt isolieren.

HPLC (Methode 6):  $R_t = 3.74$  min.

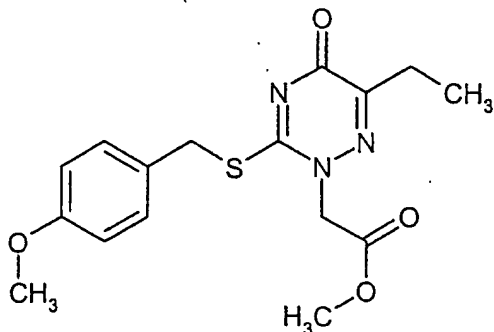
20 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.81$  min.

MS (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 276$  (M-H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.28$  (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 1.19 (t, 3H).

Beispiel 46A

[6-Ethyl-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäuremethylester



Unter Argon wird eine Lösung von 5.0 g (18 mmol) 6-Ethyl-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-1,2,4-triazin-5(2H)-on in 170 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend werden 4.7 ml (27 mmol) Diisopropylethylamin und 2.05 ml (21.6 mmol) Bromessigsäuremethylester zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionslösung wird Wasser gegeben und die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und Puffer pH 7 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Fließmittel: Dichlormethan/Essigsäureethylester 20:1). Man erhält 4.02 g (64% d. Th.) Produkt.

DC:  $R_f$ -Wert: 0.33 (Dichlormethan/Essigsäureethylester 10:1)

HPLC (Methode 6):  $R_t = 4.17$  min.

LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.22$  min.

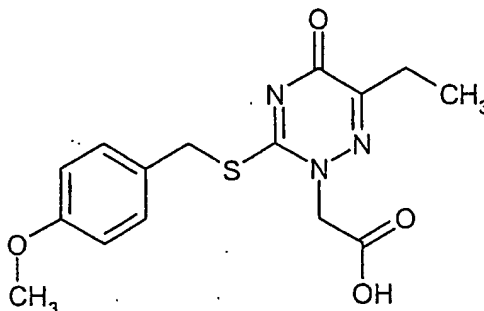
15 MS (ESIpos):  $m/z = 350$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

MS (DCI,  $NH_3$ ):  $m/z = 350$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 367 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.89$  (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.72 (q, 2H), 1.16 (t, 3H).

**Beispiel 47A**

[6-Ethyl-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure



5 Eine Lösung von 4.00 g (11.5 mmol) Methyl-[6-ethyl-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetat in 100 ml Dioxan wird mit einer 1M-Lösung von 0.5 g (12.6 mmol) Natriumhydroxid in Wasser versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 1N Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Dichlormethan/Essigsäureethylester 1:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 3.04 g (79% d. Th.) Produkt.

10 HPLC (Methode 6):  $R_t = 3.86$  min.

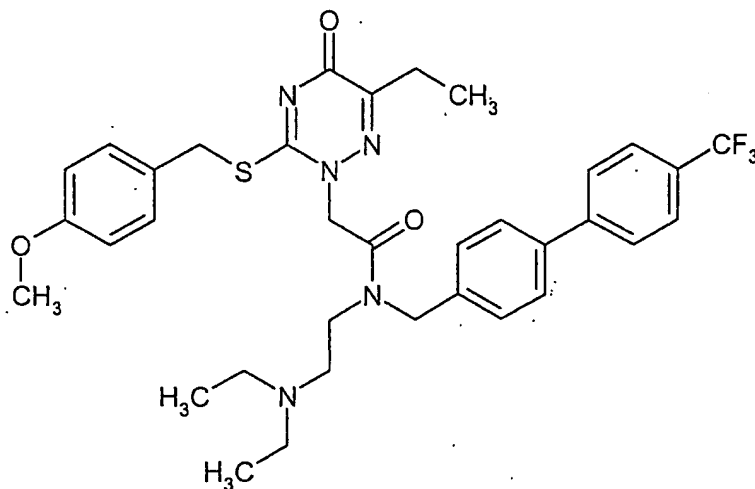
LC-MS (Methode 5):  $R_t = 1.70$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 336$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 13.5$  (s, breit, 1H), 7.35 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.56 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

Beispiel 48A

*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamid



- 5 Zu einer Lösung von 3.0 g (8.95 mmol) [6-Ethyl-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure und 3.45 g (9.84 mmol) *N,N*-Diethyl-*N*'-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-methyl}ethan-1,2-diamin in 30 ml DMF werden 3.9 ml (22.4 mmol) DIEA und 2.0 ml (11.6 mmol) (Benzotriazol-1-yloxy)bisdimethylaminomethylium-fluorborat gegeben und der Ansatz bei 40°C
- 10 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 50:1). Man erhält 3.48 g (58% d. Th.) Produkt.

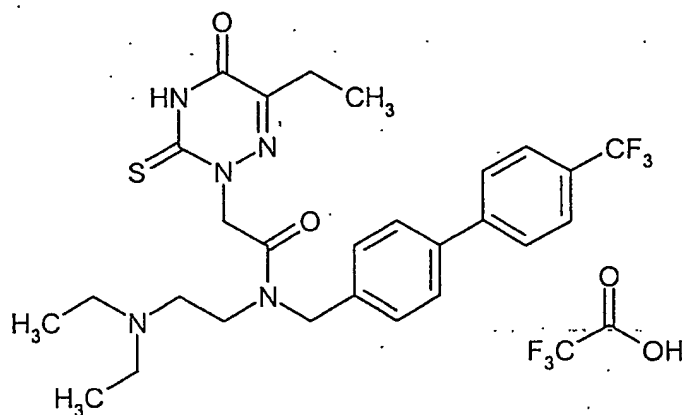
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.22$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 668$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>



**Beispiel 49A**

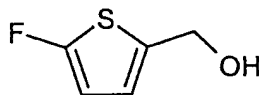
*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-(6-ethyl-5-oxo-3-thioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamid Trifluoracetat



- 5 Zu einer Lösung von 3.4 g (5.1 mmol) *N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-methyl}-acetamid in 150 ml Dichlormethan werden 20 ml Trifluoressigsäure zugegeben und der Ansatz 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man engt im Vakuum ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1 zu 40:1). Man erhält 2.5 g (75% d. Th.) Produkt.
- 10 HPLC (Methode 6):  $R_t = 3.33$  min.
- LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.13$  min.
- MS (ESIpos):  $m/z = 548$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>
- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.35$  (s, breit, 1H); 9.50 (s, breit) und 9.20 (s, breit, zusammen 1H), 7.95-7.72 (m, 6H), 7.54 (d) und 7.44 (d, zusammen 2H), 5.37 (s) und 5.31 (s, zusammen 2H), 4.77 (s) und 4.66 (s, zusammen 2H), 3.73 (t) und 3.58 (t, zusammen 2H), 3.23-3.10 (m, 6H), 2.56 (q, 2H), 1.22-1.06 (m, 9H).

**Beispiel 50A**

(5-Fluor-2-thienyl)methanol



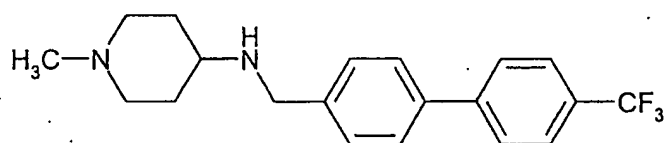
Man legt 1.8 ml (1.8 mmol) einer Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF vor und tropft 250 mg (1.7 mmol) 5-Fluorthiophen-2-carbonsäure in 15 ml THF zu. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und 1M Salzsäure zur Reaktionsmischung getropft, bis sich der ausgefallene Feststoff wieder löst. Es wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 204 mg (90% d. Th.) Produkt, welches ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Schritt umgesetzt wird.

HPLC (Methode 6):  $R_t = 3.25$  min.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.60$  (t, 1H), 6.32 (dd, 1H), 4.68 (d, 2H), 1.70 (s, breit, 1H).

#### Beispiel 51A

10 1-Methyl-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}piperidin-4-amin



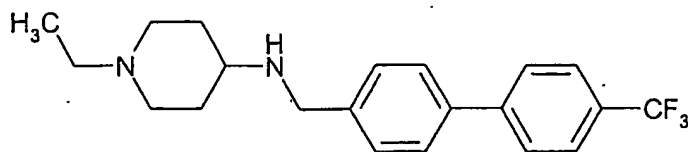
Eine Lösung aus 1.5 g (5.97 mmol) 1-[4'-(Trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methanamin und 0.76 g (6.57 mmol) 1-Methyl-4-piperidon in einer Mischung aus 15 ml Methanol und 1 ml Essigsäure wird mit 0.45 g (7.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml 1N Natronlauge versetzt, das Methanol am Rotationsverdampfer weitgehend abgezogen und der Rückstand mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohmaterial wird in Methanol gelöst und über präparative HPLC gereinigt. Man erhält 1.64 g (78% d. Th.) der Titelverbindung.

20 HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.08$  min.

MS (EI):  $m/z = 349$  ( $M+H$ ) $^+$ .

#### Beispiel 52A

1-Ethyl-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}piperidin-4-amin



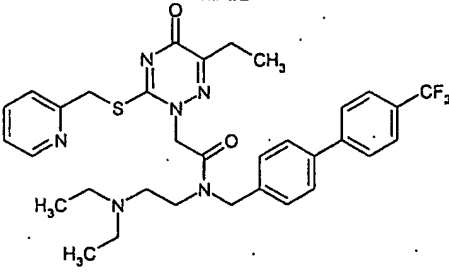
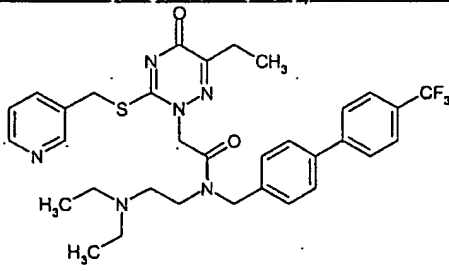
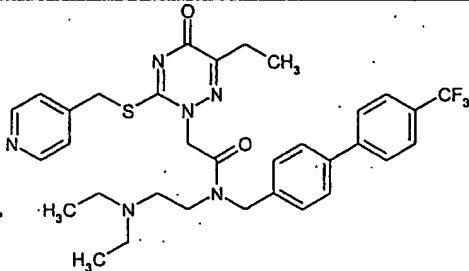
Die Herstellung erfolgt analog zur Herstellung des Beispiels 51A.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.19$  min.

MS (EI):  $m/z = 363$  (M+H)<sup>+</sup>.

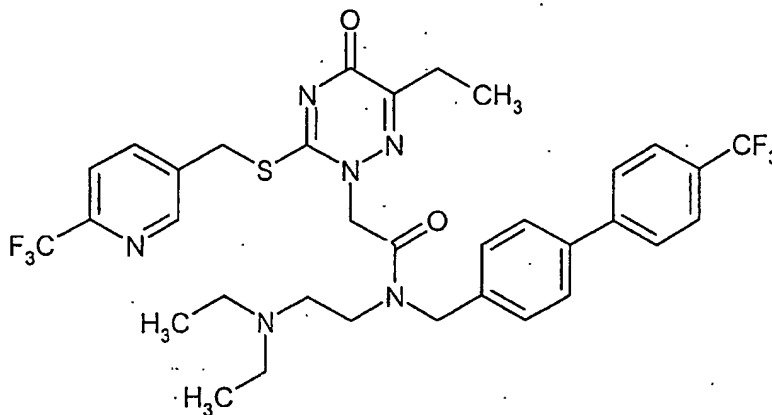
Ausführungsbeispiele:

Die Beispiele 1 bis 3 der folgenden Tabelle werden analog zu Beispiel 4 hergestellt.

Bei- spiel	Struktur	Name
1		<i>N</i> -[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(pyridin-2-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]- <i>N</i> -{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-methyl}acetamid
2		<i>N</i> -[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(pyridin-3-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]- <i>N</i> -{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-methyl}acetamid
3		<i>N</i> -[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(pyridin-4-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]- <i>N</i> -{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]-methyl}acetamid

**Beispiel 4**

*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-5-oxo-3-({[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]methyl}thio)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamid



- 5 Zu einer Lösung von 19 mg (0.05 mmol) [6-Ethyl-5-oxo-3-({[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]-methyl}thio)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 1 ml Dichlormethan werden 21 mg (0.06 mmol) *N,N*-Diethyl-*N*'-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}ethan-1,2-diamin, 0.7 mg (0.01 mmol) HOBt und 11 mg (0.06 mmol) EDC gegeben. Man rührt 18 h, gibt 2 ml Wasser zur Reaktionsmischung und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Man
- 10 erhält 17 mg (48% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 6):  $R_t = 3.44$  min.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.02$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 707$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

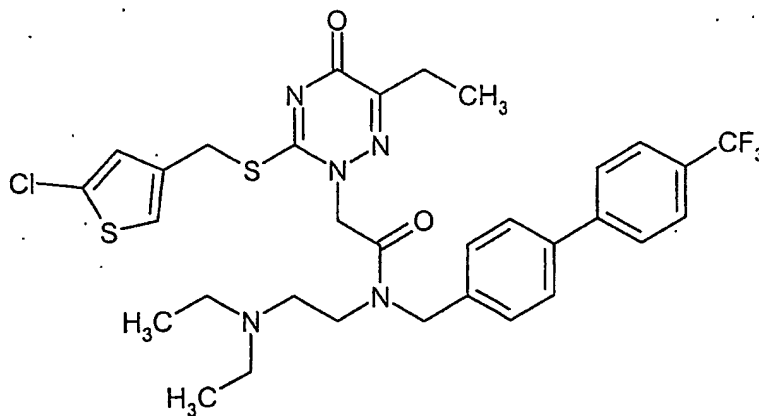
- <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.12$  (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.83 (dd, 6H), 7.56
- 15 (d, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.43 (q, 4H), 2.77 (q, 2H), 1.38 (t, 6H), 1.22 (t, 3H).

Die Beispiele 5 bis 7 der folgenden Tabelle werden analog zu Beispiel 4 hergestellt.

Bei- spiel	Struktur	Name
5		<i>N</i> -[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(2-thienylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]- <i>N</i> -[[4'-(trifluor-methyl)biphenyl-4-yl]methyl}-acetamid
6		2-[3-[[5-Chlor-2-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]- <i>N</i> -[2-(diethylamino)ethyl]- <i>N</i> -[[4'-(trifluormethyl)-biphenyl-4-yl]methyl} acetamid
7		<i>N</i> -[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(3-thienylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]- <i>N</i> -[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-acetamid

**Beispiel 8**

2-[3-[[5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-*N*-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl} acetamid



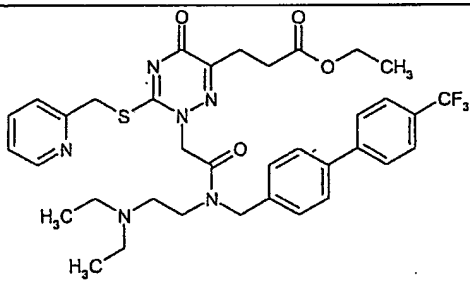
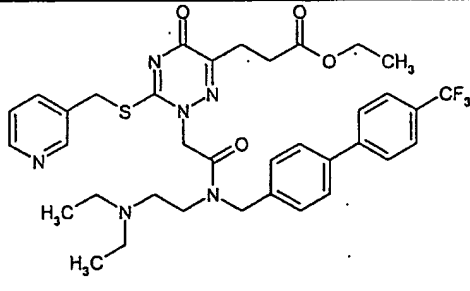
Zu einer Lösung von 140 mg (0.40 mmol) 3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure und 141.9 mg (0.40 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-[[4'-(trifluormethyl)-biphenyl-4-yl]methyl]ethan-1,2-diamin in 4 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 85.4 mg (0.45 mmol) EDC und 5.5 mg (0.04 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 240 mg (87% d. Th.) der Titelverbindung.

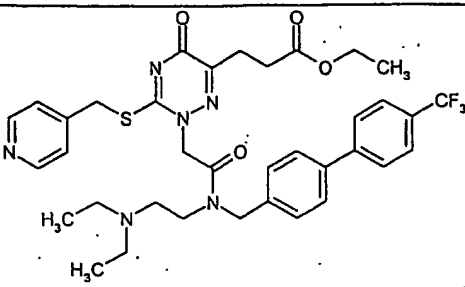
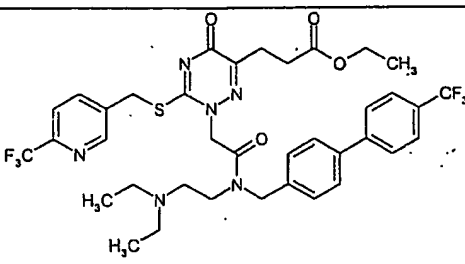
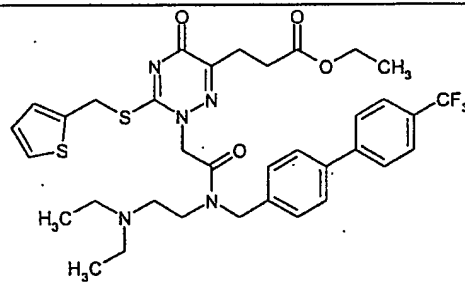
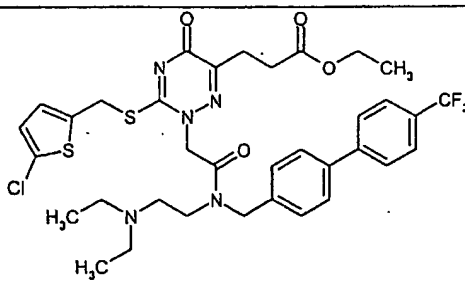
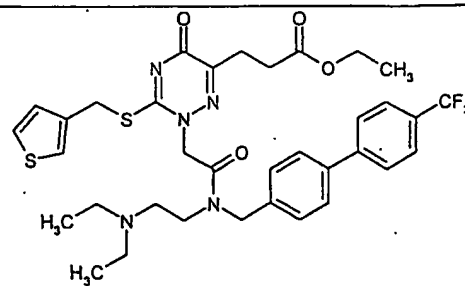
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.49$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 678$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DCOOD):  $\delta = 7.88-7.76$  (m, 6H), 7.53 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.43 (q, 4H), 2.80 (q, 2H), 1.38 (tr, 6H), 1.25 (tr, 3H).

Die Beispiele 9 bis 15 der folgenden Tabelle werden analog zu Beispiel 4 hergestellt.

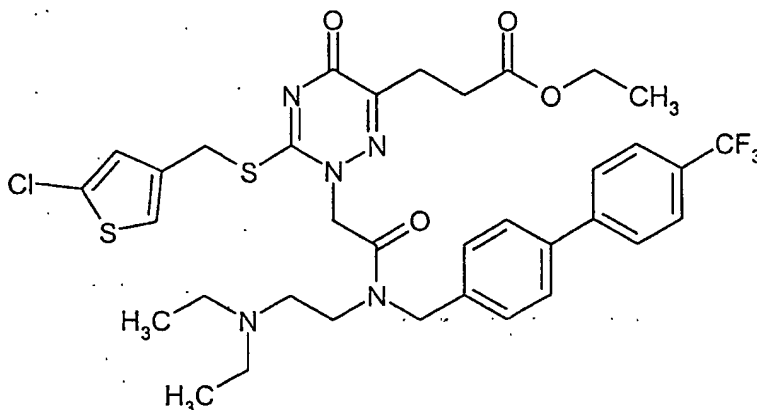
Bei- spiel	Struktur	Name
9		3-{2-[2-([2-(Diethylamino)ethyl]{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-amino)-2-oxoethyl]-5-oxo-3-[(pyridin-2-ylmethyl)thio]-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl}propionsäureethylester
10		3-{2-[2-([2-(Diethylamino)ethyl]{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-amino)-2-oxoethyl]-5-oxo-3-[(pyridin-3-ylmethyl)thio]-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl}propionsäureethylester

Bei- spiel	Struktur	Name
11		3-{2-[2-([2-(Diethylamino)ethyl] {[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-amino)-2-oxoethyl]-5-oxo-3-[(pyridin-4-ylmethyl)thio]-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl}propionsäureethylester
12		3-[2-[2-([2-(Diethylamino)ethyl] {[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-amino)-2-oxoethyl]-5-oxo-3-([6-(trifluormethyl)-pyridin-3-yl]methyl)thio)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propionsäureethylester
13		3-{2-[2-([2-(Diethylamino)ethyl] {[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-amino)-2-oxoethyl]-5-oxo-3-[(2-thienylmethyl)thio]-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl}propionsäureethylester
14		3-{3-[[[(5-Chlor-2-thienyl)methyl]thio]-2-[2-([2-(diethylamino)ethyl] {[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-amino)-2-oxoethyl]-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]propionsäureethylester
15		3-{2-[2-([2-(Diethylamino)ethyl] {[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-amino)-2-oxoethyl]-5-oxo-3-[(3-thienylmethyl)thio]-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl}propionsäureethylester



**Beispiel 16**

3-{3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-2-[2-[(2-(diethylamino)ethyl)][4'-(trifluormethyl)-biphenyl-4-yl]methyl]amino]-2-oxoethyl]-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl}propionsäure-ethylester



5

Zu einer Lösung von 90 mg (0.14 mmol) [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml DMF werden 49.8 mg (0.14 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}ethan-1,2-diamin, 27.3 mg (0.10 mmol) EDC und 1.9 mg (0.01 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die

10 Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 23 mg (22% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.94$  min.

MS (EI):  $m/z = 750$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

15 Die Beispiele 17 bis 24 der folgenden Tabelle werden analog zu Beispiel 4 hergestellt.

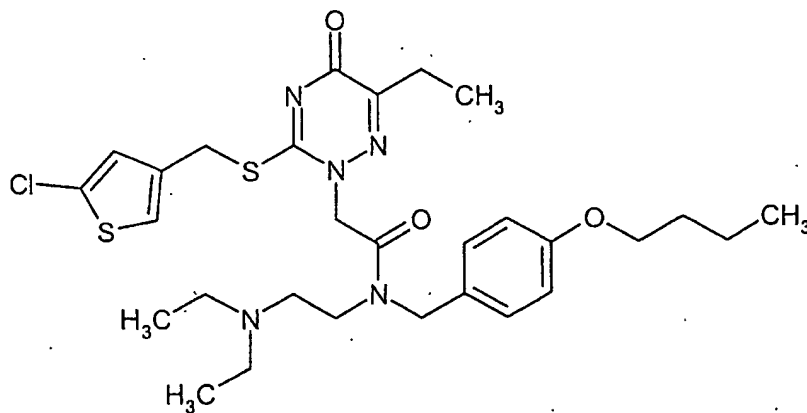
Bei- spiel	Struktur	Name
17		<i>N</i> -(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(pyridin-2-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetamid

Bei- spiel	Struktur	Name
18		<i>N</i> -(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(pyridin-3-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetamid
19		<i>N</i> -(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(pyridin-4-ylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetamid
20		<i>N</i> -(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-[6-ethyl-5-oxo-3-({[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]methyl}thio)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetamid
21		<i>N</i> -(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(2-thienylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetamid
22		<i>N</i> -(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-[3-{{{(5-chloro-2-thienyl)methyl}thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}]acetamid

Bei- spiel	Struktur	Name
23		<i>N</i> -(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-[6-ethyl-5-oxo-3-[(3-thienylmethyl)thio]-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetamid
24		<i>N</i> -(Biphenyl-4-ylmethyl)-2-[3-[[[(5-chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetamid

**Beispiel 25**

*N*-(4-Butoxybenzyl)-2-[3-[[[(5-chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]acetamid



5

Zu einer Lösung von 85 mg (0.25 mmol) [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml DMF werden 68.4 mg (0.25 mmol) *N'*-(4-Butoxybenzyl)-*N,N*-diethylethan-1,2-diamin, 47.1 mg (0.25 mmol) EDC und 3.3 mg (0.02 mmol) HOBT hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 27 mg (18% d. Th.) der Titelverbindung.

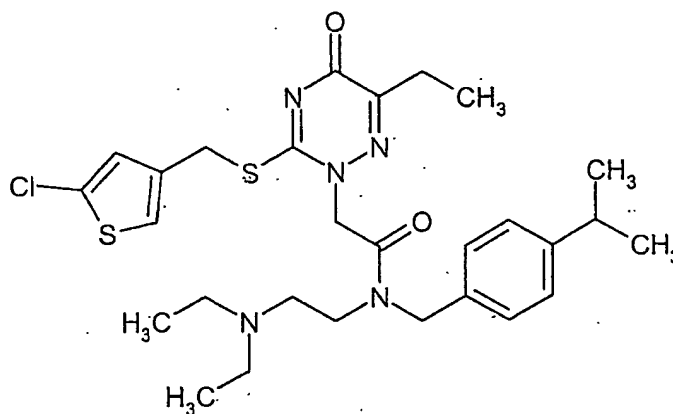
10

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.97$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 606$  (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 26

2-[3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-N-[2-(diethylamino)-  
5 ethyl]-N-(4-isopropylbenzyl)acetamid



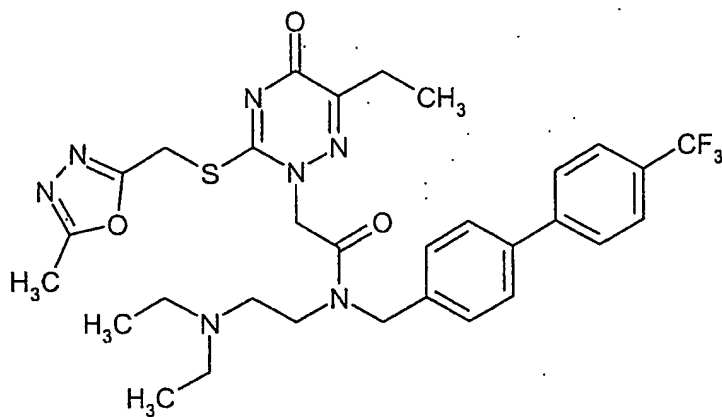
Zu einer Lösung von 85 mg (0.25 mmol) [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml DMF werden 61.1 mg (0.25 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-(4-isopropylbenzyl)ethan-1,2-diamin, 47.1 mg (0.25 mmol) EDC und 3.3 mg (0.02 mmol) HOBt  
10 hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 41 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.97$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 27

*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-3-{[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]thio}-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*'-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamid



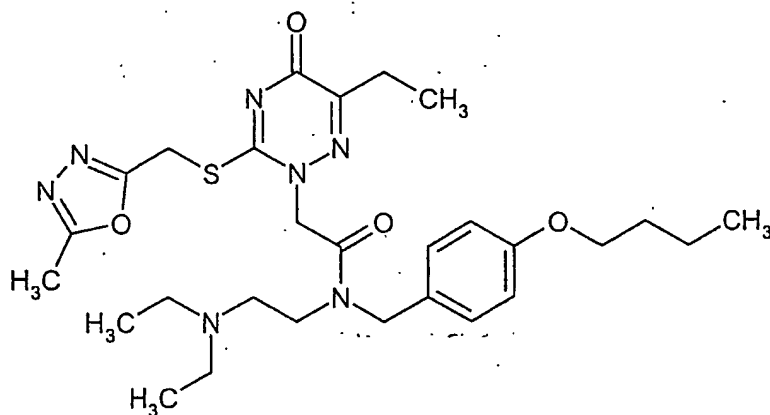
- 5 Zu einer Lösung von 40 mg (0.13 mmol) [6-Ethyl-3-{[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-thio}-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure und 45.0 mg (0.13 mmol) *N,N*-Diethyl-*N*'-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}ethan-1,2-diamin in 1 ml DMF werden bei Raumtemperatur 27.1 mg (0.14 mmol) EDC und 1.7 mg (0.01 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem
- 10 Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 33 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.50$  min.

MS (EI):  $m/z = 644$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 28**

*N*-(4-Butoxybenzyl)-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-3-[[[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-methyl]thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]acetamid



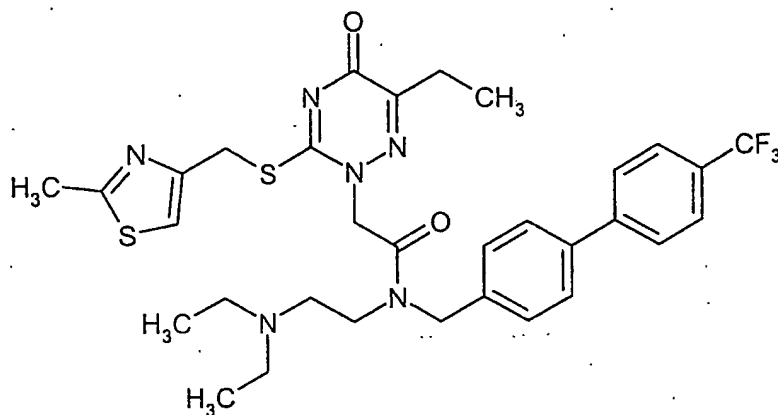
5. Zu einer Lösung von 54 mg (0.17 mmol) [6-Ethyl-3-[[[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure und 48.3 mg (0.13 mmol) *N*'-(4-Butoxybenzyl)-*N,N*-diethylethan-1,2-diamin in 1 ml DMF werden bei Raumtemperatur 36.6 mg (0.19 mmol) EDC und 2.3 mg (0.02 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktions-
- 10 dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 43 mg (43% d. Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.30$  min.

MS (EI):  $m/z = 572$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 29

*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-3-[[2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl)methyl}acetamid



- 5 Zu einer Lösung von 50 mg (0.15 mmol) [6-Ethyl-3-[[2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl]thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml Dichlormethan/DMF 1:1 werden 53.7 mg (0.15 mmol) *N,N*-Diethyl-*N*'-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl)methyl]ethan-1,2-diamin, 29.4 mg (0.15 mmol) EDC und 2.1 mg (0.02 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der
- 10 Produktfraktionen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 34 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung.

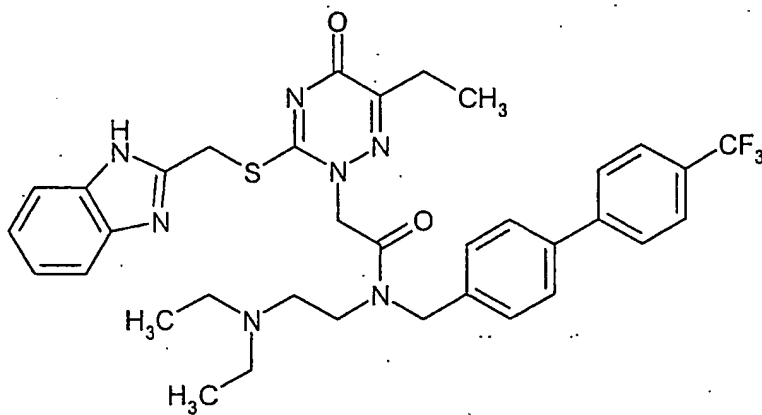
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.97$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 659$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):  $\delta = 7.87$  (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (q, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 1.21 (tr, 6H), 1.18 (tr, 3H).
- 15

**Beispiel 30**

2-[3-[(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-N-[2-(diethylamino)ethyl]-N'-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamid



- 5 Zu einer Lösung von 50 mg (0.14 mmol) [3-[(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml Dichlormethan/DMF 1:1 werden 50.7 mg (0.14 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}ethan-1,2-diamin, 27.8 mg (0.14 mmol) EDC und 2.0 mg (0.01 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produkt-
- 10 fraktionen und dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 28 mg (29% d. Th.) der Titelverbindung.

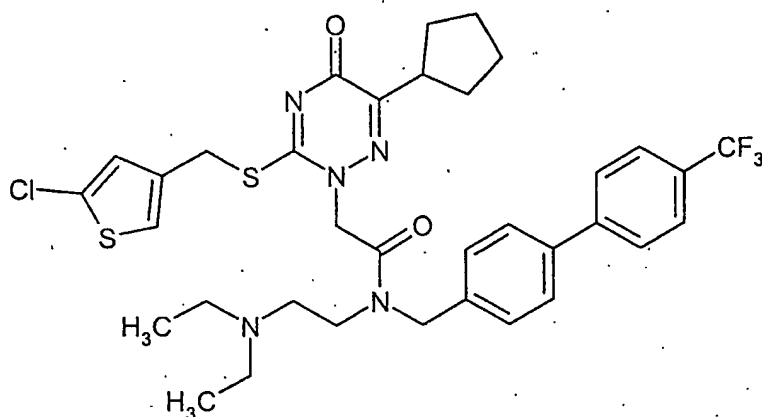
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.80$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 678$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>



**Beispiel 31**

2-[3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-N-[2-(diethylamino)ethyl]-N'-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl]acetamid



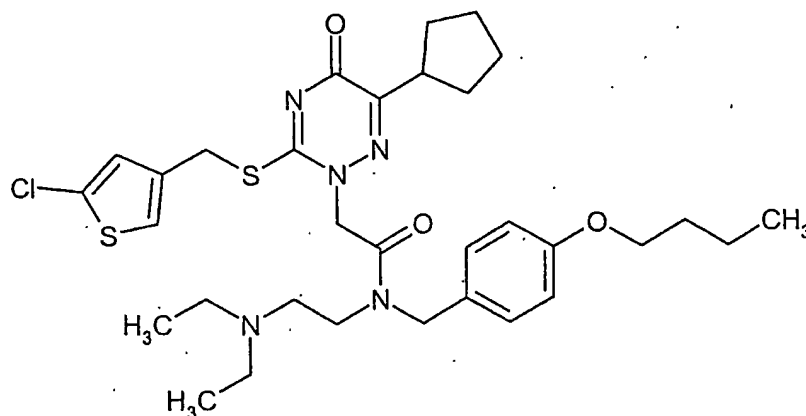
- 5 Zu einer Lösung von 42 mg (0.11 mmol) [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml DMF werden 38.1 mg (0.11 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl]ethan-1,2-diamin, 20.9 mg (0.11 mmol) EDC und 1.5 mg (0.01 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und
- 10 dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 29 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.40$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 718$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 32**

*N*-(4-Butoxybenzyl)-2-[3-{{{(5-chlor-3-thienyl)methyl}thio}-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]acetamid



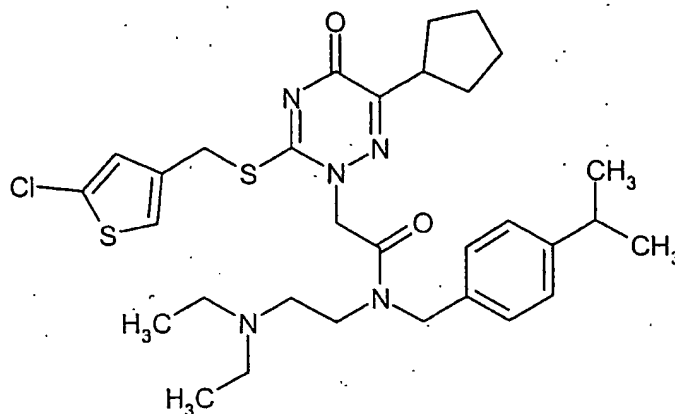
- 5 Zu einer Lösung von 42 mg (0.11 mmol) [3-{{{(5-Chlor-3-thienyl)methyl}thio}-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}essigsäure in 2 ml DMF werden 30.3 mg (0.11 mmol) *N*'-(4-Butoxybenzyl)-*N,N*-diethylethan-1,2-diamin, 20.9 mg (0.11 mmol) EDC und 1.5 mg (0.01 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Hoch-
- 10 vakuum erhält man 20 mg (28% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.31$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 646$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 33**

2-[3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-(4-isopropylbenzyl)acetamid



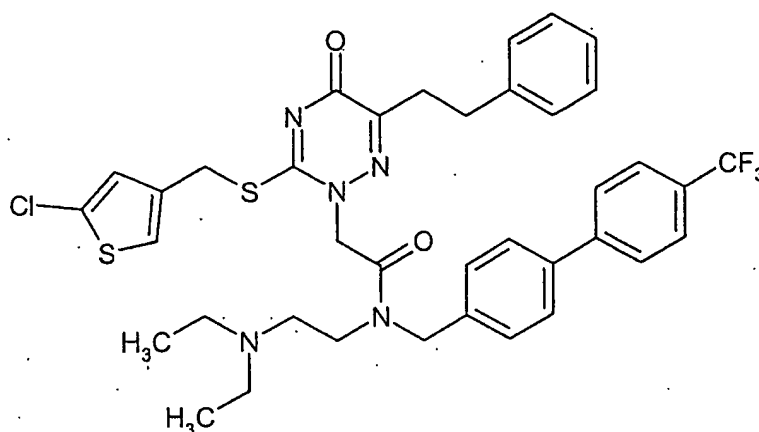
- 5 Zu einer Lösung von 42 mg (0.11 mmol) [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-cyclopentyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml DMF werden 27.0 mg (0.11 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-(4-isopropylbenzyl)ethan-1,2-diamin, 20.9 mg (0.11 mmol) EDC und 1.5 mg (0.01 mmol) HOBT hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Hoch-
- 10 vakuum erhält man 9 mg (13% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.25$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 616$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 34**

2-[3-[[5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-*N'*-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl]acetamid



- 5 Zu einer Lösung von 41 mg (0.10 mmol) [3-[[5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml DMF werden 34.1 mg (0.10 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl]ethan-1,2-diamin, 18.6 mg (0.10 mmol) EDC und 1.3 mg (0.01 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem
- 10 Trocknen im Hochvakuum erhält man 44 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung.

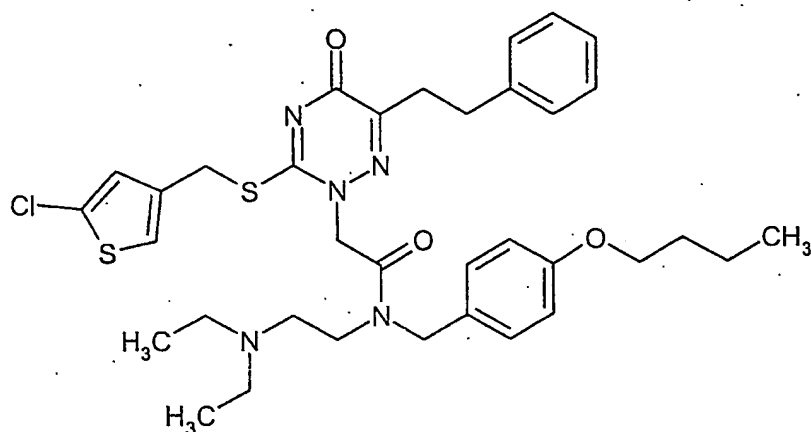
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.39$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 754$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):  $\delta = 7.78$  (m, 4H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.19 (s, 1H, z.T. H-D-Austausch), 6.89 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.60 (s, 2H),
- 15 4.11 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.41 (q, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.42 (tr, 6H).

**Beispiel 35**

*N*-(4-Butoxybenzyl)-2-[3-[[[(5-chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]acetamid



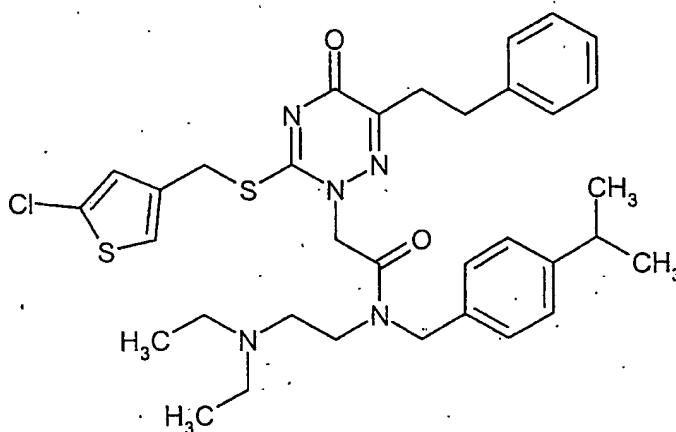
- 5 Zu einer Lösung von 41 mg (0.10 mmol) [3-[[[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenyl-ethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml DMF werden 34.1 mg (0.10 mmol) *N*'-(4-Butoxybenzyl)-*N,N*-diethylethan-1,2-diamin, 18.6 mg (0.10 mmol) EDC und 1.3 mg (0.01 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im Hoch-
- 10 vakuum erhält man 34 mg (51% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.16$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 682$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 36**

2-[3-[[[5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-N-[2-(diethylamino)ethyl]-N-(4-isopropylbenzyl)acetamid



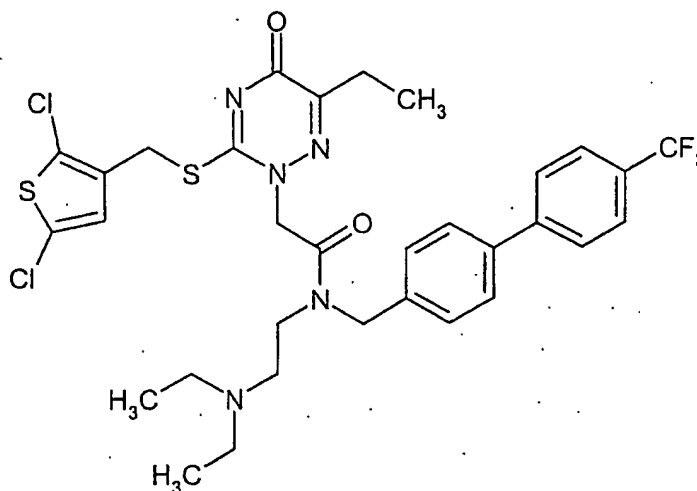
- 5 Zu einer Lösung von 35 mg (0.08 mmol) [3-[[[5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-6-(2-phenylethyl)-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]essigsäure in 2 ml DMF werden 20.6 mg (0.08 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-(4-isopropylbenzyl)ethan-1,2-diamin, 15.9 mg (0.08 mmol) EDC und 1.1 mg (0.01 mmol) HOBt hinzugefügt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Nach dem Einengen der Produktfraktionen und dem Trocknen im
- 10 Hochvakuum erhält man 25 mg (46% d. Th.) der Titelverbindung.

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.09$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 652$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 37

2-[3-{{{(2,5-Dichlor-3-thienyl)methyl}thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-*N'*-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl]acetamid



- 5 Zu einer Lösung von 100 mg (0.26 mmol) 3-{{{(2,5-Dichlor-3-thienyl)methyl}thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl}essigsäure und 92 mg (0.26 mmol) *N,N*-Diethyl-*N'*-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl]ethan-1,2-diamin in Dichlormethan werden 4 mg (0.03 mmol) HOBt und 55 mg (0.29 mmol) EDC Hydrochlorid gegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel gereinigt (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 40:1). Man erhält 66 mg (35% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 6):  $R_t = 3.75$  min.

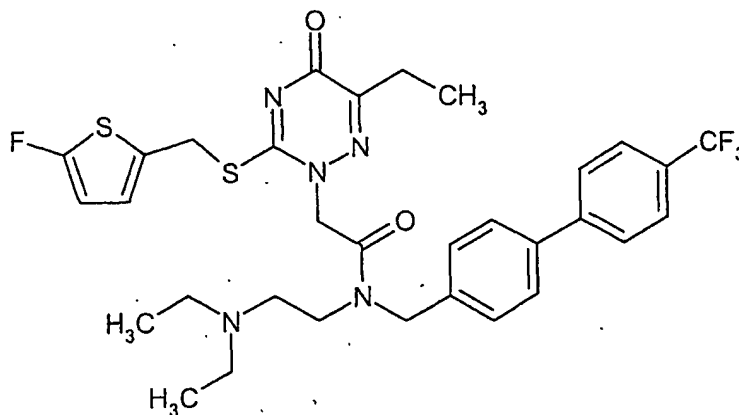
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.39$  min.

- 15 MS (ESIpos):  $m/z = 712, 714 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.73 - 7.58$  (m, 4H), 7.61 (d) und 7.54 (d, zusammen 2H), 7.35 (d, 2H), 6.93 (s) und 6.89 (s, zusammen 1H), 5.17 (s) und 4.81 (s, zusammen 2H), 4.70 (s, 2H), 4.43 (s) und 4.38 (s, zusammen 2H), 3.55 (t) und 3.29 (t, zusammen 2H), 2.78 - 2.48 (m, 8H), 1.28 - 1.16 (m, 3H), 1.04 - 0.98 (m, 6H).

**Beispiel 38**

*N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[6-ethyl-3-[[[(5-fluor-2-thienyl)methyl]thio]-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamid



- 5 Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 50 mg (0.38 mmol) (5-Fluor-2-thienyl)methanol in 1 ml Dichlormethan werden 41 mg (0.15 mmol) Phosphortribromid getropft und der Ansatz 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit Wasser, trennt die Phasen, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 1 ml DMF aufgenommen, 80 mg (0.13 mmol) *N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-(6-ethyl-5-oxo-3-thioxo-4,5-
- 10 dihydro-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-*N*-{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}-acetamid Trifluoracetat und 64 mg (0.2 mmol) Cäsiumcarbonat zugegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Man gibt Wasser zur Reaktionsmischung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Man erhält 24 mg (27% d. Th.) Produkt.

15 HPLC (Methode 6):  $R_t = 3.53$  min.

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.18$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 662$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

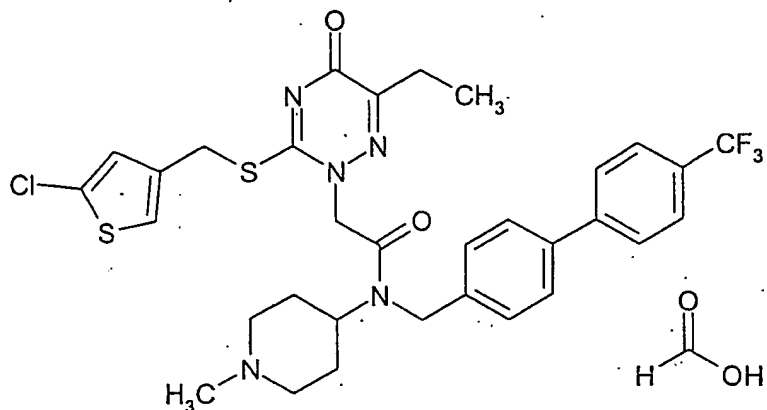
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.92$ -7.74 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 5.33 (s) und 5.02 (s, zusammen 2H), 4.74 (s) und 4.63 (s, zusammen

20 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 8H), 1.14-1.07 (m, 3H), 0.98-0.87 (m, 6H).



**Beispiel 39**

2-[3-[[[5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio]-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N-[[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl)methyl]acetamid Formiatsalz



- 5 Die Herstellung erfolgt ausgehend von Beispiel 33A und Beispiel 51A analog der Vorschrift von Beispiel 4 unter Verwendung von TBTU als Kupplungsreagenz. Die Reinigung über HPLC wird in Gegenwart von Ameisensäure im Eluent A durchgeführt. Das Produkt wird als Formiatsalz isoliert.

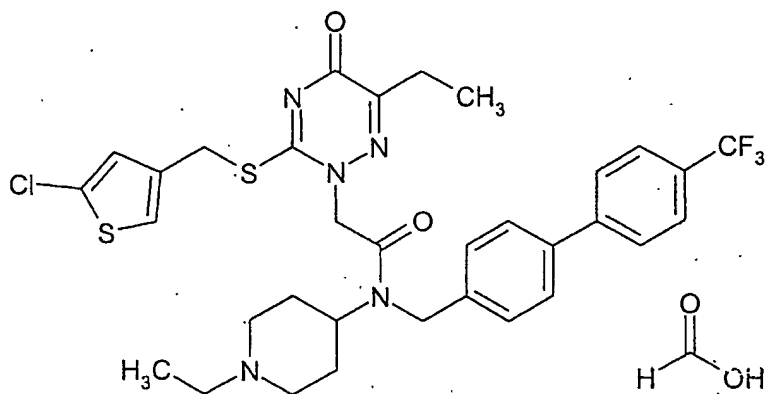
HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.87$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 676$  (M+H)

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, TFA- $d_1$ ):  $\delta = 8.2$  (s, 1H), 7.8-6.8 (m, 10H), 5.4 (s, 2H), 4.9 (m, 3H), 4.6 (s, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (q, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.4 (t, 3H). Es treten Rotamere der Amidbindung auf, beschrieben sind die Signale des überwiegenden Rotamers.

**Beispiel 40**

2-[3-{{[(5-Chlor-3-thienyl)methyl]thio}-6-ethyl-5-oxo-1,2,4-triazin-2(5H)-yl]-N-(1-ethylpiperidin-4-yl)-N-{{[4'-(trifluormethyl)biphenyl-4-yl]methyl}acetamid Formiatsalz



- 5 Die Herstellung erfolgt ausgehend von Beispiel 33A und Beispiel 52A analog der Vorschrift von Beispiel 4 unter Verwendung von TBTU als Kupplungsreagenz. Die Reinigung über HPLC wird in Gegenwart von Ameisensäure im Eluent A durchgeführt. Das Produkt wird als Formiatsalz isoliert.

HPLC (Methode 4):  $R_t = 4.90$  min.

MS (ESIpos):  $m/z = 690$  (M+H)

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, TFA- $d_1$ ):  $\delta = 8.2$  (s, 1H), 7.8-6.8 (m, 10H), 5.4 (s, 2H), 4.9 (m, 3H), 4.6 (s, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.0 (q, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.5 (t, 3H), 1.4 (t, 3H). Es treten Rotamere der Amidbindung auf, beschrieben sind die Signale des überwiegenden Rotamers.

**B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

**In vitro Assay der PAF-AH****5 Aufreinigung der PAF-AH aus humanem Plasma**

PAF-AH Aktivität wird aus der LDL-Fraktion von humanem Plasma isoliert. Dies erfolgt nach einem Protokoll von Stafforini et al. (*J. Biol. Chem.* 1987, 262: 4223-4230). Nach Isolierung der LDL-Fraktion über einen Kaliumbromid-Dichtegradienten erfolgt Solubilisierung mit 0.1% Tween-20 (Puffer: 20 mM  $K_2HPO_4/KH_2PO_4$ , pH 6.8). Danach Fraktionierung über eine DEAE-Sepharose Säule  
 10 (Puffer: 20 mM  $K_2HPO_4/KH_2PO_4$ , pH 6.8, 0.1% Tween-20, Gradient: 0-300 mM KCl). Die Fraktionen mit PAF-AH Aktivität werden gepoolt, dialysiert (50 mM Tris pH 7.5; 0.1% Tween-20) und anschließend auf einer MonoQ-Säule gereinigt (Puffer: 50 mM Tris pH 7.5; 0.1% Tween-20, Gradient: 0-600 mM KCl).

**15 Thio-PAF-Assay**

2-Thio-PAF (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA) wird als Substrat für die PAF-AH benutzt. BODIPY FL L-cysteine (Molecular Probes, Eugene, OR, USA) dient als Indikator für die freie Thiol-Gruppe des entstehenden Produktes. Die Reaktion wird in einem Puffer aus 100 mM Tris-HCl, pH 8.2, 1 mM EGTA, 150 mM NaCl, 50 mM  $MgCl_2$  unter Zugabe von 25  $\mu$ M Substrat,  
 20 10  $\mu$ M Indikator und 0.1  $\mu$ g/ml PAF-AH bei 37°C inkubiert und die Fluoreszenz (Excitation 485 nm/ Emmission 515 nm) im Fluoreszenz Reader Spectra Fluor (Tecan, Crailsheim, Germany) gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle A gezeigt:

**Tabelle A:**

Bsp. Nr.	IC <sub>50</sub> [nM]
6	60
31	15
34	20
35	100

Bsp. Nr.	IC <sub>50</sub> [nM]
38	40
39	5
40	4

### In vivo Assay der PAF-AH

- Zur Bestimmung der anti-atherosklerotischen Wirkung von PAF-AH Inhibitoren wird das LDL-Rezeptor-defiziente Watanabe Kaninchen (Buja, L.M., *Arteriosclerosis* 1983, 3, 87-101) verwendet. Dabei wird entweder in Kurzzeituntersuchungen (1-2 Monate) die anti-atherosklerotische Wirkung durch eine veränderte Genexpression von relevanten Markergenen in Atherosklerose-anfälligem Gewebe indirekt bestimmt, oder in Langzeituntersuchungen (3-6 Monate) die Entstehung von atherosklerotischen Plaques mit Hilfe von histologischen Techniken direkt bestimmt.

### 10 C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

#### Tablette:

#### Zusammensetzung:

- 15 100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

#### Herstellung:

- Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).
- 20

**Orale Suspension:****Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

- 5 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

- Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des  
10 Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

**Intravenös applizierbare Lösung:****Zusammensetzung:**

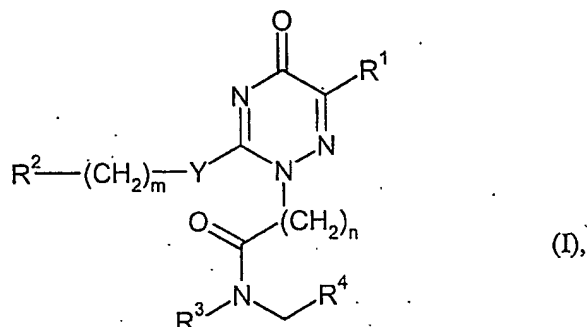
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

- 15 **Herstellung:**

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



in welcher

5           Y       für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

          m       für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

          n       für eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht,

          R<sup>1</sup>      für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl steht,

          wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Phenyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Amino-carbonyl und Alkylaminocarbonyl,

          R<sup>2</sup>      für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

          wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Aryl, Aryloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonyl-amino,

20          R<sup>3</sup>      für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

          wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend

aus Hydroxy, Amino, Halogen, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxyalkylamino, Alkylthio, Heterocyclyl, Heteroaryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonylamino,

worin Heterocyclyl und Heteroaryl wiederum substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkylcarbonylamino,

10 oder

$R^3$  für ein 3- bis 8-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 2 Stickstoffatomen steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus, gegebenenfalls mit Hydroxy, Amino oder Alkoxy substituiertem Alkyl,

15  $R^4$  für Aryl oder Heteroaryl steht,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino,

worin Alkyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylsulfonyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Halogen,

25 und

worin Aryl und Heteroaryl wiederum substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino,

30

worin Alkyl, Alkoxy, Alkylthio und Alkylsulfonyl ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Halogen,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

5 Y für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für eine Zahl 1 oder 2 steht,

n für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl steht,

10 wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Phenyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

15 wobei Heteroaryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Aryl, Aryloxy, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl und Alkyl-carbonylamino,

20 R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino und Hydroxyalkylamino,

oder

25 R<sup>3</sup> für ein 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl mit 1 bis 2 Stickstoffatomen steht,

wobei Heterocyclyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus, gegebenenfalls mit Hydroxy, Amino oder Alkoxy substituiertem Alkyl,



R<sup>4</sup> für Aryl oder Heteroaryl steht,

wobei Aryl und Heteroaryl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Aryloxy, Heteroaryl, Alkylaminocarbonyl und Alkyl-carbonylamino,

worin Alkyl und Alkoxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Halogen,

und

worin Aryl und Heteroaryl wiederum substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkyl-carbonylamino,

worin Alkyl und Alkoxy ihrerseits substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten Halogen.

3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

Y für ein Schwefelatom steht,

m für die Zahl 1 steht,

n für die Zahl 1 steht,

R<sup>1</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Cyano, Oxo, Phenyl und Alkoxycarbonyl,

R<sup>2</sup> für Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Thiazolyl steht,

wobei Pyridyl, Thienyl, Furyl und Thiazolyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt

werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und Methyl,

$R^3$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Amino und  $C_1$ - $C_4$ -Alkylamino,

oder

$R^3$  für Piperidinyl oder Pyrrolidinyl steht,

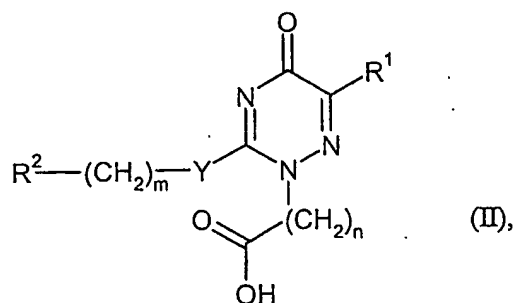
wobei Piperidinyl und Pyrrolidinyl substituiert sein können mit einem Substituenten  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,

$R^4$  für Phenyl steht,

wobei Phenyl substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy und Phenyl,

worin Phenyl wiederum substituiert sein kann mit einem Substituenten, wobei der Substituent ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl,  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl und  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy.

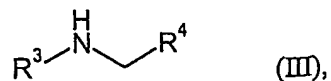
4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



in welcher

$Y$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

$\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird.

- 5    5.    Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6.    Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder sonstigen Exzipienten.
- 10   7.    Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels.
8.    Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von chronisch inflammatorischen Erkrankungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
9.    Verfahren zur Bekämpfung von Arteriosklerose in Menschen und Tieren durch Verab-
- 15   reichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

EP2004/006682

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 A61K31/53 C07D413/12 C07D417/12 C07D403/12  
 C07D409/12 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/041712 A (SMITH STEPHEN ALLAN ; LIDDLE JOHN (GB); PINTO IVAN LEO (GB); FELL STEP) 22 May 2003 (2003-05-22) cited in the application abstract claims 1,8,10	1-9
P,A	WO 03/093268 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ; BAYER AG (DE); BISCHOFF HILMAR (DE); BURKHARDT) 13 November 2003 (2003-11-13) abstract claims	1-9
A	WO 00/66567 A (FENWICK ASHLEY EDWARD ; SMITH STEPHEN ALLAN (GB); IFE ROBERT JOHN (GB)) 9 November 2000 (2000-11-09) abstract claims	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2004

Date of mailing of the international search report

24/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/EP2004/006682

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03041712	A	22-05-2003	WO 03041712 A1	22-05-2003
			EP 1441731 A1	04-08-2004
WO 03093268	A	13-11-2003	WO 03093268 A1	13-11-2003
WO 0066567	A	09-11-2000	AU 766003 B2	09-10-2003
			AU 4120300 A	17-11-2000
			BR 0010220 A	14-05-2002
			CA 2371671 A1	09-11-2000
			CN 1358175 T	10-07-2002
			CZ 20013904 A3	17-04-2002
			WO 0066567 A1	09-11-2000
			EP 1175408 A1	30-01-2002
			HU 0201122 A2	28-08-2002
			JP 2002543190 T	17-12-2002
			NO 20015329 A	31-10-2001
			NZ 515137 A	31-10-2003
			PL 351690 A1	02-06-2003
			TR 200103216 T2	22-04-2002
			US 2004167142 A1	26-08-2004
			ZA 200108991 A	20-10-2002

# INTERNATIONÄLER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

/EP2004/006682

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/12 A61K31/53 C07D413/12 C07D417/12 C07D403/12  
C07D409/12 A61P29/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/041712 A (SMITH STEPHEN ALLAN ; LIDDLE JOHN (GB); PINTO IVAN LEO (GB); FELL STEP) 22. Mai 2003 (2003-05-22) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Ansprüche 1,8,10	1-9
P,A	WO 03/093268 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ; BAYER AG (DE); BISCHOFF HILMAR (DE); BURKHARDT) 13. November 2003 (2003-11-13) Zusammenfassung Ansprüche	1-9
A	WO 00/66567 A (FENWICK ASHLEY EDWARD ; SMITH STEPHEN ALLAN (GB); IFE ROBERT JOHN (GB)) 9. November 2000 (2000-11-09) Zusammenfassung Ansprüche	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. September 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/09/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006682

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03041712	A	22-05-2003	WO	03041712 A1	22-05-2003
			EP	1441731 A1	04-08-2004
WO 03093268	A	13-11-2003	WO	03093268 A1	13-11-2003
WO 0066567	A	09-11-2000	AU	766003 B2	09-10-2003
			AU	4120300 A	17-11-2000
			BR	0010220 A	14-05-2002
			CA	2371671 A1	09-11-2000
			CN	1358175 T	10-07-2002
			CZ	20013904 A3	17-04-2002
			WO	0066567 A1	09-11-2000
			EP	1175408 A1	30-01-2002
			HU	0201122 A2	28-08-2002
			JP	2002543190 T	17-12-2002
			NO	20015329 A	31-10-2001
			NZ	515137 A	31-10-2003
			PL	351690 A1	02-06-2003
			TR	200103216 T2	22-04-2002
			US	2004167142 A1	26-08-2004
			ZA	200108991 A	20-10-2002